

Fabrizio Urbinati Maroja

**IMPACTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO GRAVE NA
ESTRATÉGIA FÁRMACO-INVASIVA DE PACIENTES COM INFARTO
AGUDO DO MIOCÁRDIO COM ELEVÇÃO DO SEGMENTO ST**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências.

São Paulo
2019

Fabrizio Urbinati Maroja

**IMPACTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO GRAVE NA
ESTRATÉGIA FÁRMACO-INVASIVA DE PACIENTES COM INFARTO
AGUDO DO MIOCÁRDIO COM ELEVÇÃO DO SEGMENTO ST**

Dissertação apresentada à Universidade
Federal de São Paulo – Escola Paulista de
Medicina, para obtenção do Título de
Mestre em Ciências.

Orientadora:

Profa. Dra. Fátima Dumas Cintra

Coorientadora:

Profa. Dra. Dalva Poyares

São Paulo

2019

Maroja, Fabrizio Urbinati

Impacto da Apneia Obstrutiva do Sono grave na estratégia fármaco-invasiva de pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST / Fabrizio Urbinati Maroja. – São Paulo, 2019.

xv, 53f.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Cardiologia.

Título em inglês: Impact of severe OSA on a pharmacoinvasive treatment strategy in STEMI patients.

1. Apneia Obstrutiva do Sono. 2. Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST. 3. Estratégia fármaco-invasiva. 4. Escore de SYNTAX. 5. Arritmias atriais.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CARDIOLOGIA

Chefe do Departamento:

Profa. Dra. Ana Luisa Godoy Fernandes

Chefe da Disciplina:

Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

Chefe do Programa de Pós-Graduação:

Prof. Dr. Francisco Antonio Helfestein Fonseca

Fabrizio Urbinati Maroja

**IMPACTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO GRAVE NA
ESTRATÉGIA FÁRMACO-INVASIVA DE PACIENTES COM INFARTO
AGUDO DO MIOCÁRDIO COM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST**

Presidente da banca:

Profa. Dra. Fátima Dumas Cintra

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

Prof. Dr. Gilmar Fernandes do Prado

Profa. Dra. Maria Cláudia Soares Oliveira

Profa. Dra. Sonia Maria Guimaraes Pereira Togeiro Moura

Dedicatória

*Aos meus avós Aldo e Maria de Lourdes Urbinati (in memorian),
padrinhos e ancestrais de uma família,
à qual tenho orgulho de fazer parte*

*Ao meu pai José Tomaz Cabral Maroja (in memorian),
que deixou um grande legado de amor aos estudos.*

*À minha mãe Genziana Urbinati Maroja,
que exerceu de forma ímpar o papel de pai e mãe.*

*Ao Roberto Sprenger, meu pai de criação,
que adotou a mim e a Fabíola com amor,
carinho e dedicação imensuráveis.*

*À minha irmã Fabíola Urbinati Maroja,
pessoa mais generosa que conheci em minha vida.*

*À minha esposa e fiel companheira Tatiana Pradines Maroja,
que sempre esteve ao meu lado nos melhores
e piores momentos da minha vida.*

Ao Rafael, nosso filho e produto do nosso amor.

*À família Sprenger: Edson (in memorian), Marcia, Ricardo e Renata,
que sempre me acolheu nos meus momentos de solidão em São Paulo.*

Ao meu tio, Bruno Urbinati, pessoa que sempre me ajudou bastante.

Agradecimentos

A Deus, razão de nossa existência.

A todos os pacientes que participaram deste estudo, contribuindo sobremaneira para o avanço do conhecimento científico.

À Profa. Dra. Fátima Dumas Cintra, idealizadora do projeto de Medicina do sono à beira do leito, pelas oportunidades concedidas no âmbito acadêmico e profissional e, sobretudo, pelas críticas e sugestões imprescindíveis para a elaboração desta tese.

À Profa. Dra. Dalva Poyares, pela coorientação desta tese, com críticas e sugestões sempre pertinentes quer seja na medicina do sono quer seja na forma escrever esta dissertação.

Ao Prof. Dr. Adriano Mendes Caixeta, pela colaboração na análise dos cateterismos e cálculo do escore de SYNTAX dos pacientes bem como pela contribuição de cunho científico.

Ao Prof. Dr. Sergio Tufik, pesquisador e mantenedor de um dos maiores institutos de medicina do sono do mundo, o qual viabilizou a execução do projeto de Medicina do sono à beira do leito.

À Laura de Siqueira Castro, pela análise estatística.

Ao Emérito Prof. Dr. Angelo Amato Vincenzo de Paola, Chefe da cardiologia desta Instituição e responsável pela constante evolução desta especialidade na UNIFESP e em nosso país.

Aos amigos Patrick Rademaker Burke e Luciana Julio Storti, fundamentais no processo de recrutamento dos pacientes.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos.....	vi
Lista de figuras	ix
Lista de quadros	x
Lista de tabelas.....	xi
Lista de abreviaturas.....	xii
Resumo	xiii
Abstract	xv
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Racional.....	2
1.2 Objetivos.....	3
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
2.1 Importância da Doença Cardiovascular e do Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST	5
2.2 Estratégias de reperfusão	9
2.3 Critérios diagnósticos da Apneia Obstrutiva do Sono.....	14
2.4 Importância dos Distúrbios Respiratórios do Sono na cardiologia	15
3 MÉTODOS.....	24
3.1 População.....	25
3.2 Avaliação Clínica	25
3.3 Polissonografia completa noturna	26
3.4 Análise estatística	27
4 RESULTADOS	29
4.1 Resultados gerais	30
4.2 Apresentação clínica e angiográfica do IAMCST em pacientes com AOS grave e controles	32
4.3 Estratégias de reperfusão do IAMCST em pacientes com AOS grave e controles....	34
4.4 Eventos intra-hospitalares e readmissões em pacientes com AOS grave e controles	35
5 DISCUSSÃO.....	36
6 ANÁLISE CRÍTICA.....	39

6.1 Análise crítica do impacto da Apneia Obstrutiva do Sono no tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST	40
7 CONCLUSÕES.....	42
8 REFERÊNCIAS	44
Anexos	
Bibliografia consultada	

Lista de figuras

Figura 1. Mortes cardiovasculares vs mortes por Câncer (EUA: 2015).....	5
Figura 2. Prevalência da DCV em adultos acima de 20 anos, de acordo com idade e sexo. (NHANES: 2011-2014).....	6
Figura 3. Prevalência de doença arterial coronária por idade e sexo (NHANES: 2011-2014).....	7
Figura 4. Prevalência de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) de acordo com idade e sexo (NHANES: 2011-2014).....	8
Figura 5. Percentual discriminado de mortes atribuíveis às DCVs (EUA: 2015).....	9
Figura 6. Polissonografia à beira do leito na Unidade Coronariana.....	27
Figura 7. Fluxograma descrevendo a seleção da amostra.....	30

Lista de quadros

Quadro 1. Critérios de Apneia Obstrutiva do Sono de acordo com a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono.....	15
--	----

Lista de tabelas

Tabela 1. Características clínicas nos grupos de AOS grave e controles.....	31
Tabela 2. Parâmetros polissonográficos em pacientes com AOS grave e controles	32
Tabela 3. Apresentação clínica e angiográfica do IAMCST em pacientes com AOS grave e controles	33
Tabela 4. Modelo de regressão predizendo fatores de risco associados ao Escore de SYNTAX	33
Tabela 5. Estratégias de reperfusão do IAMCST em pacientes com AOS grave e controles	34
Tabela 6. Eventos intra-hospitalares e readmissões em pacientes com AOS grave e controles	35

Lista de abreviaturas

AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
AI	Angina instável
AVC	Acidente vascular cerebral
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
ECG	Eletrocardiograma
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
FA	Fibrilação atrial
FEVE	Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAH	Índice de Apneia-Hipopneia
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAMCST	Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST
IMSST	Infarto Agudo do Miocárdio sem elevação do segmento ST
ICP	Intervenção coronariana percutânea
IC	Insuficiência cardíaca
PSG	Polissonografia
RFF	Reserva de fluxo fracionada
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SatO2	Saturação arterial de oxigênio

SCA Síndrome coronariana aguda

UCO Unidade coronariana

Resumo

Objetivo: Avaliar o impacto da Apneia Obstrutiva do Sono grave sobre a estratégia fármaco-invasiva utilizada para o tratamento dos pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST. **Métodos:** Foram recrutados consecutivamente pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST sem doença vascular prévia e/ou Insuficiência Cardíaca. Aqueles com a classificação Killip III ou IV, recebendo drogas vasoativas, grávidas ou com diagnóstico prévio de Apneia Obstrutiva do Sono não foram incluídos. Os fatores de risco cardiovasculares foram avaliados e a Escala de Sonolência de Epworth foi aplicada. Todos os pacientes foram submetidos à estratégia fármaco-invasiva ou à intervenção coronariana percutânea-primária dependendo da distância e do tempo estimado de transporte de seus domicílios ao centro de intervenção coronariana percutânea. Os escores de SYNTAX foram calculados antes de qualquer procedimento intervencionista. Polissonografia completa à beira do leito foi realizada nas primeiras 72 horas da admissão e, em seguida, os pacientes foram divididos em dois grupos: Controles (IAH < 30 eventos/hora) e Apneia Obstrutiva do Sono grave (IAH ≥ 30 eventos/hora). **Resultados:** A amostra foi composta por 116 pacientes, 87 do sexo masculino (75%), 19 com Apneia Obstrutiva do Sono grave (16,4%) e 97 controles (83,6%). Aqueles com Apneia Obstrutiva do Sono grave foram mais velhos ($p=0,015$); tiveram maiores circunferências cervical ($p=0,007$) e abdominal ($p=0,001$); maiores índices de massa corpórea ($p<0,001$); e menor percentual de tabagismo ($p=0,015$). Estes também apresentaram menores taxas de reperfusão pós-fibrinólise (20,0% vs 65,4%; $p=0,001$); maior escore de SYNTAX ($20,2 \pm 11,2$ vs $14,6 \pm 10,6$; $p=0,037$); menor fração de ejeção do ventrículo esquerdo ($45,3 \pm 7,7\%$ vs $50,6 \pm 9,5\%$; $p=0,023$); e maior incidência de arritmias atriais (21,1% vs 4,1%; $p=0,021$). Pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST

e Apneia do Sono Obstrutiva grave tiveram risco maior de 3 vezes de apresentar pelo menos um evento adverso. A análise de regressão demonstrou que tanto a Apneia Obstrutiva do Sono grave ($p=0,032$) como a hipertensão ($p=0,010$) foram preditores independentes de um escore de SYNTAX mais elevado. **Conclusão:** Apneia Obstrutiva do Sono grave foi associada com menores taxas de reperfusão pós-fibrinólise; escore de SYNTAX mais elevado e maior incidência de arritmias atriais.

Palavras-chave: Apneia Obstrutiva do Sono; Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST; Estratégia fármaco-invasiva; Escore de SYNTAX; Arritmias atriais.

Abstract

Objectives: To evaluate the impact of severe OSA in the patients underwent on pharmacoinvasive treatment strategy with STEMI. **Methods:** We enrolled consecutive STEMI patients without previous vascular disease and heart failure. Those with a Killip classification III or IV, receiving vasoactive drugs, pregnant or with a previous OSA were not included. The cardiovascular risk factors of the sample were evaluated and the Epworth Sleepiness Scale was applied. All patients underwent either on pharmacoinvasive strategy or primary-percutaneous coronary intervention (PCI) depending on the distance and estimated time from their homes to PCI center. Their SYNTAX scores (SS) were calculated before any interventional procedure. Full bedside polysomnography was performed in the first 72 hours of admission and then all the patients were divided in two groups: controls (AIH <30 events/h) and severe OSA (AIH \geq 30 events/h). **Results:** A sample comprised 116 patients, 87 male gender (75%), 19 with severe OSA (16.4%) and 97 controls (83.6%). The severe OSA patients were older ($p=0.015$); had higher neck ($p=0.007$) and abdominal ($P=0.001$) circumferences ($p=0.001$); higher BMI ($p<0.001$); and had lower smoking percentage ($p=0.015$). They also had lower reperfusion rates post-fibrinolysis (20.0% vs 65.4%; $p=0.001$); higher SS (20.2 ± 11.2 vs 14.6 ± 10.6 ; $p=0.037$); lower left ventricle ejection fraction ($45.3 \pm 7.7\%$ vs $50.6 \pm 9.5\%$; $p=0.023$); and higher incidence of atrial arrhythmias (21.1% vs 4.1%; $p=0.021$). STEMI patients with severe OSA had more than three times risk of at least one adverse outcome. Regression analysis showed that both severe OSA ($p=0.032$) and hypertension ($p=0.010$) were independent predictors of higher SS. **Conclusion:** Severe OSA was associated with lower reperfusion rate post-fibrinolysis; higher SS and incidence of atrial arrhythmias post-STEMI.

Keywords: OSA; STEMI; Pharmacoinvasive strategy; SYNTAX score; Atrial arrhythmias.

1.1 Racional

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) acomete 57,6% dos homens e 38,4% das mulheres, totalizando quase metade da população (47,6%)⁽¹⁾ e tem sido associada a doenças cardiovasculares (DCVs), incluindo, hipertensão arterial sistêmica,⁽²⁾ insuficiência cardíaca (IC),⁽³⁾ fibrilação atrial (FA),⁽⁴⁾ acidente vascular cerebral (AVC),⁽⁵⁾ doença arterial coronariana (DAC),⁽⁶⁾ e também mortalidade cardiovascular.^(7, 8)

A DAC tem uma prevalência estimada de 6,3% em indivíduos acima dos 20 anos e é responsável por 43,8% das mortes por DCV.⁽⁹⁾ Já a prevalência da AOS grave entre os pacientes com Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST (IAMCST) é de 42%, e está associada a piores desfechos cardiovasculares.⁽¹⁰⁾

Terapia fibrinolítica é recomendada dentro de 12 horas após o início dos sintomas de IAMCST em pacientes sem contraindicações e num contexto em que a intervenção coronariana percutânea- primária (ICP- primária) não pode ser ofertada no momento apropriado.^(11, 12) Apesar da ICP-primária ser o padrão ouro de tratamento, a mesma ainda não está disponível 24h/dia e 7 dias/semana na maior parte dos hospitais das grandes cidades, especialmente em países de baixo e médio índices de desenvolvimento. Portanto, a estratégia fármaco-invasiva, caracterizada por angiografia e/ou ICP após a fibrinólise, é considerada a melhor alternativa para estes pacientes.⁽¹³⁾

A associação negativa entre AOS e eventos cardiovasculares adversos em pacientes submetidos à ICP é bem documentada.⁽¹⁴⁾ Entretanto, pouco se conhece a respeito da influência da AOS sobre a terapia fibrinolítica. Neste estudo prospectivo, nós pretendemos avaliar o impacto da AOS grave sobre a estratégia fármaco-invasiva utilizada para o tratamento dos pacientes com IAMCST.

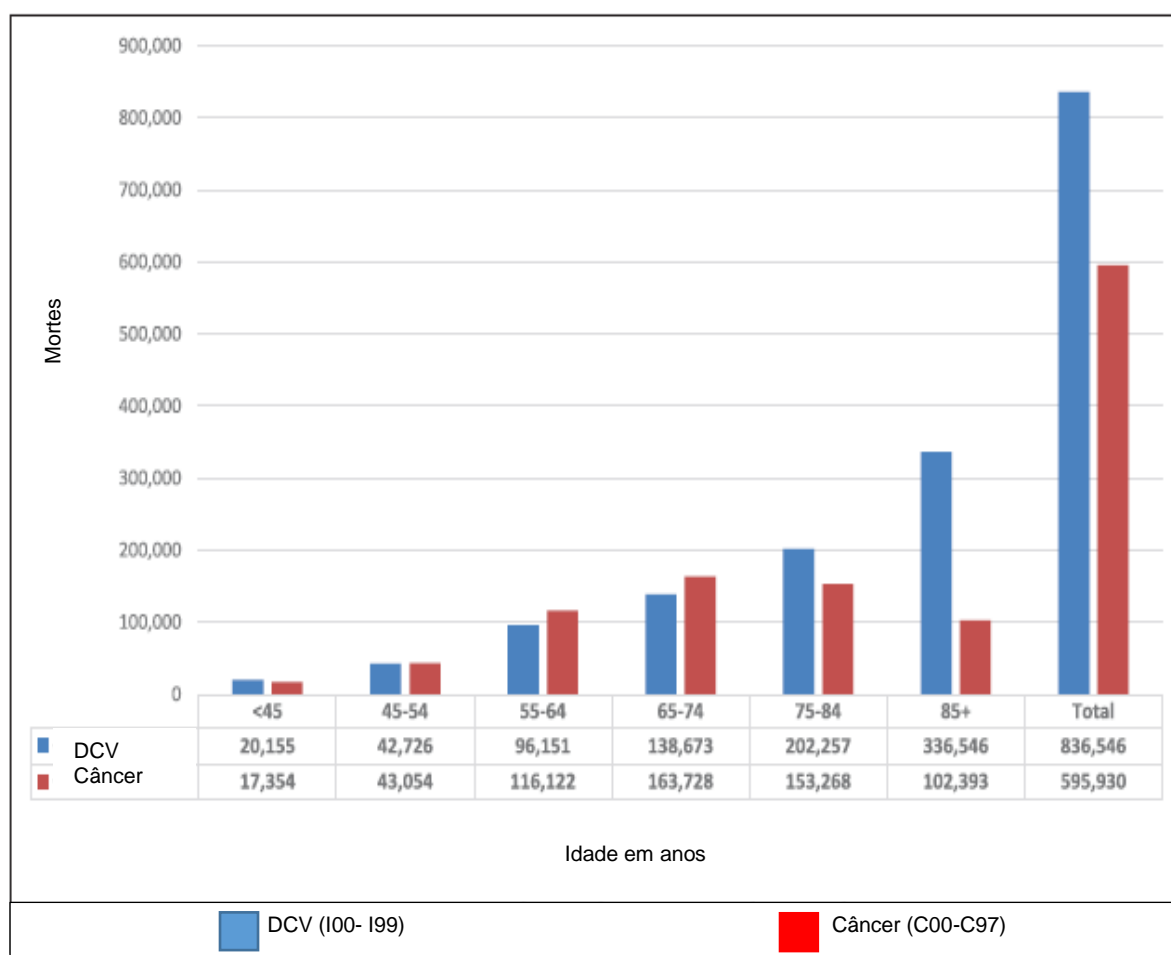
1.2 Objetivos

Avaliar o impacto da Apneia Obstrutiva do Sono grave sobre a estratégia fármaco-invasiva utilizada para o tratamento dos pacientes com IAMCST.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Importância da Doença Cardiovascular e do Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST

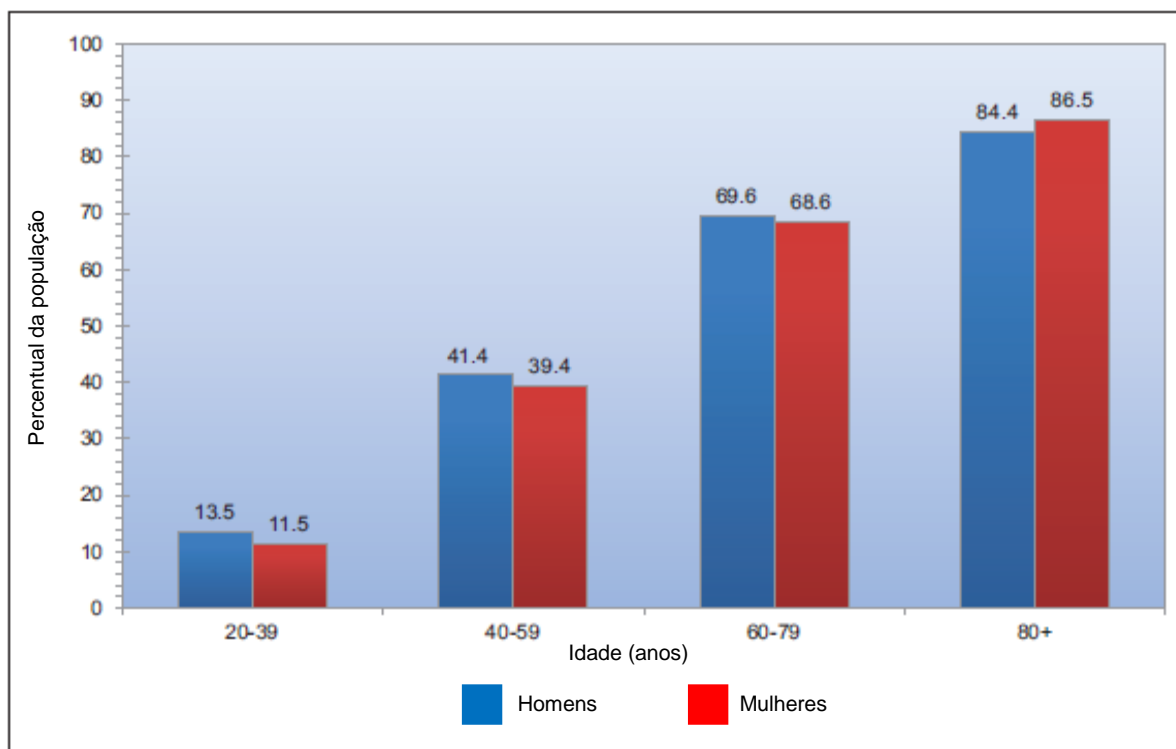
As DCVs merecem destaque devido à alta prevalência e elevadas taxas de morbimortalidade, tendo sido a principal causa de óbitos no mundo na última década, correspondendo a quase 30% do total.⁽¹⁵⁾ Em conformidade com estes dados, nos EUA, ocuparam a primeira posição na lista das principais causas de óbitos no biênio 2014-2015, estando inclusive à frente do Câncer.⁽¹⁶⁾ A Figura 1 compara as mortes por DCVs e Câncer de acordo com a idade.



Fonte: Adaptada do Centro Nacional de Estatísticas em Saúde.⁽⁹⁾

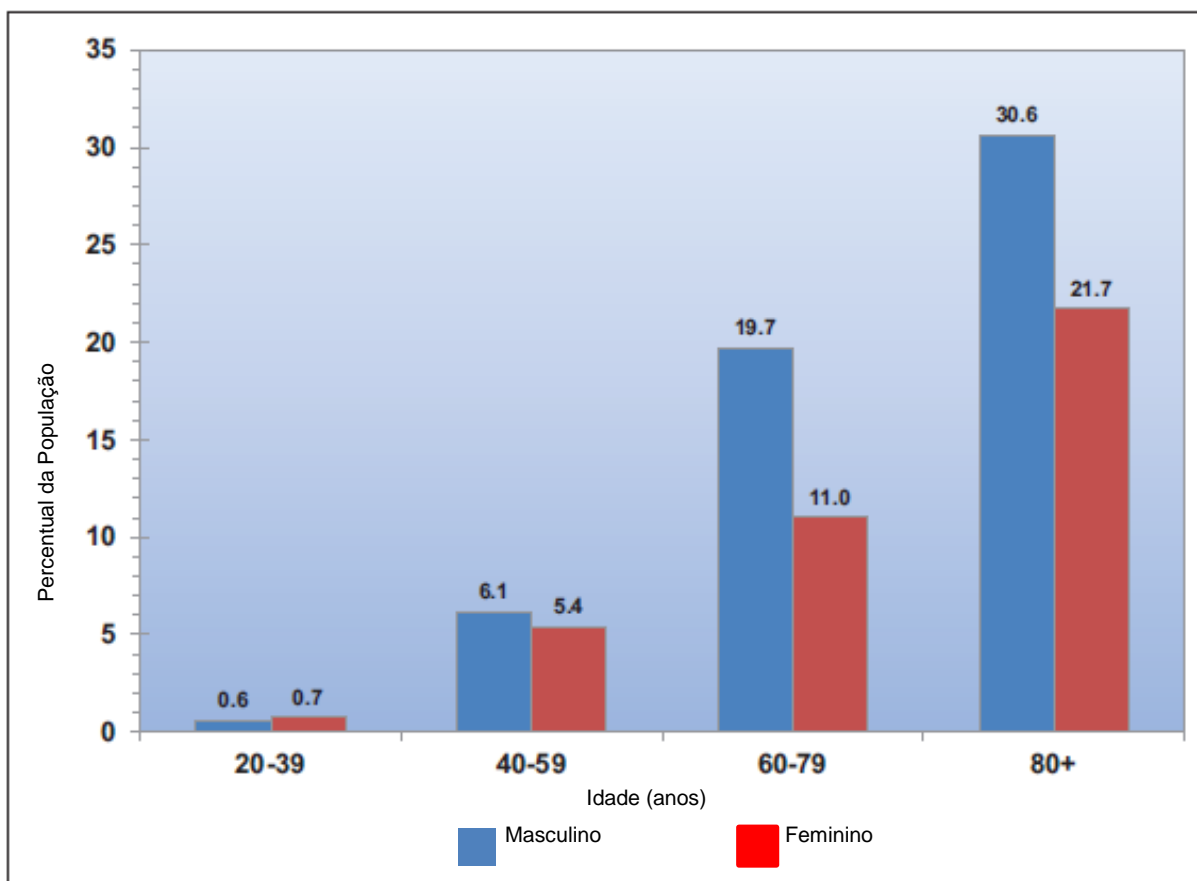
Figura 1. Mortes cardiovasculares vs mortes por Câncer (EUA: 2015). DCV inclui Classificação Internacional de Doenças, 10ª edição da Revisão dos Códigos I00-I99; Câncer: C00-C97.

Em relação a prevalência das DCVs em adultos acima de 20 anos, distribuídos de acordo com idade e sexo, os percentuais são semelhantes (Figura 2). Em contrapartida, a DAC e o Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) predominam no sexo masculino acima dos 40 anos (Figuras 3 e 4).



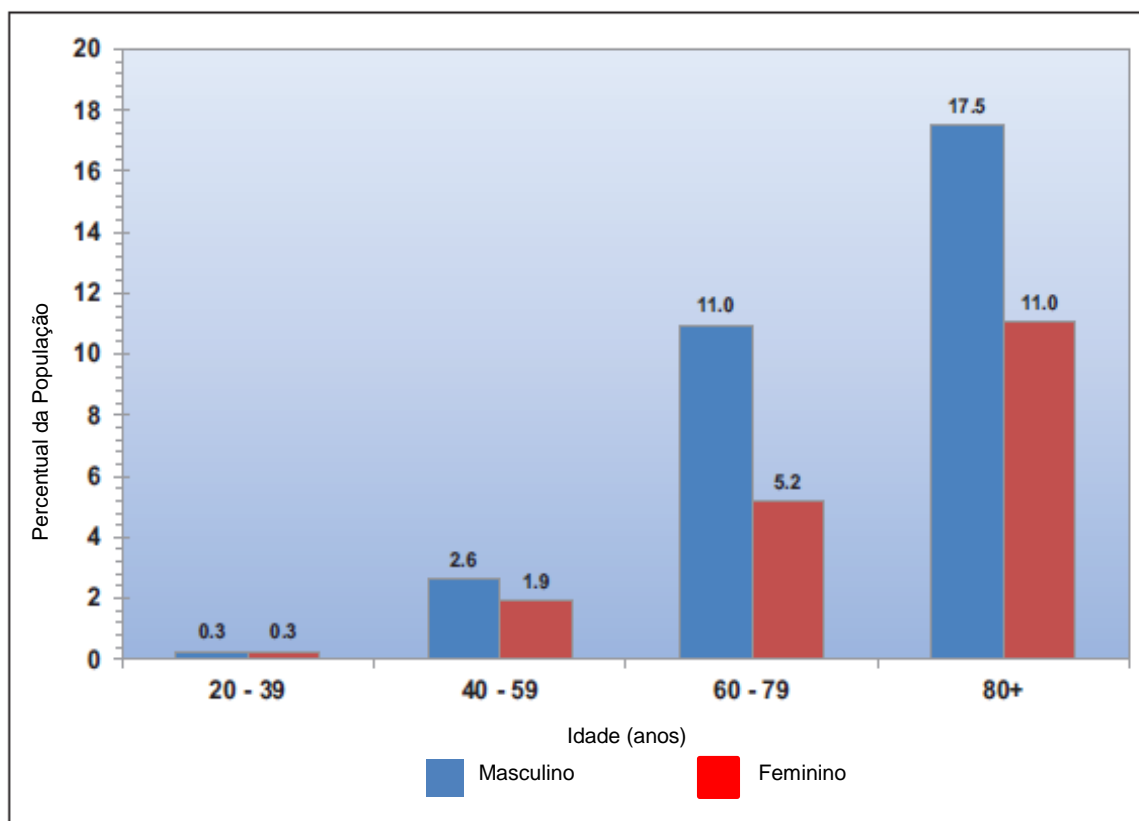
Fonte: Adaptada do Centro Nacional para Estatísticas em Saúde e Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue.⁽⁹⁾

Figura 2. Prevalência da DCV em adultos acima de 20 anos, de acordo com idade e sexo. (NHANES: 2011-2014). Estes dados incluem DAC, IC, AVC e HAS. NHANES significa Exame Nacional de Investigação em Saúde e Nutrição.



Fonte: Adaptada do Centro Nacional de Estatística em Saúde e Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue.⁽⁹⁾

Figura 3. Prevalência de doença arterial coronária por idade e sexo (NHANES: 2011-2014). NHANES significa Exame Nacional de Investigação em Saúde e Nutrição.

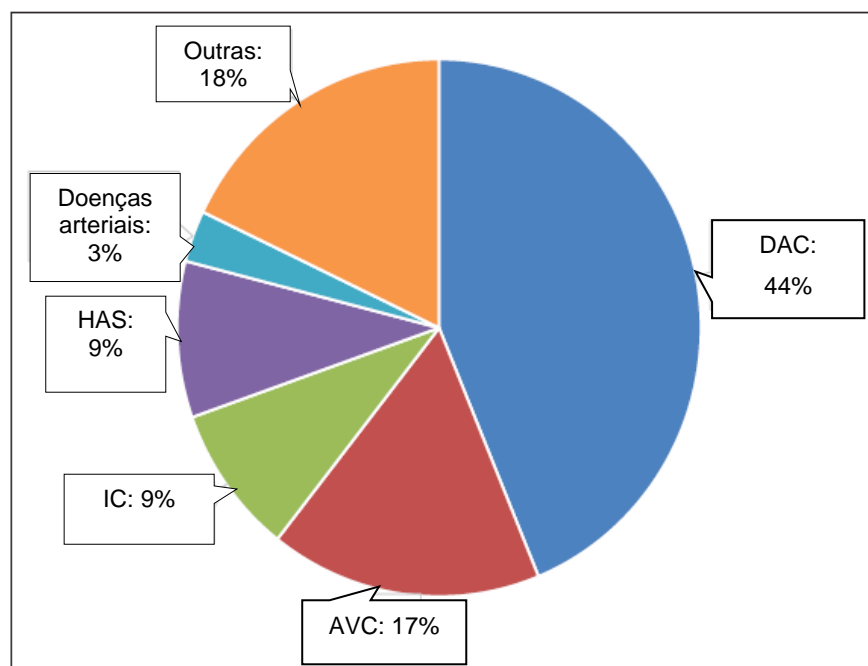


Fonte: Adaptada do Centro Nacional de Estatística em Saúde e Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue.⁽⁹⁾

Figura 4. Prevalência de Infarto Agudo do Miocárdio (IAM) de acordo com idade e sexo (NHANES: 2011-2014). NHANES significa Exame Nacional de Investigação em Saúde e Nutrição. IAM incluiu indivíduos que responderam sim ao ser inquiridos se já tiveram um IAM ou ataque cardíaco.

No que concerne aos casos de IAMCST, os EUA apresentaram uma redução de 133/100.000 habitantes em 1999 para 50/100.000 habitantes em 2008.⁽¹⁷⁾ Dados do NIS (*Nationwide Inpatient Sample*), demonstram que entre os anos de 2001 a 2011 a mortalidade intra-hospitalar permaneceu constante em pacientes com IAMCST submetidos à ICP (3,40% e 3,52%) ou cirurgia de revascularização do miocárdio (5,79% e 5,70%), respectivamente, enquanto houve um aumento naqueles não submetidos a nenhum tipo de intervenção (12,43% a 14,91%) no mesmo intervalo de tempo.⁽¹⁸⁾

Apesar disto, a DAC ainda lidera a mortalidade entre as DCVs, conforme demonstra a Figura 5.⁽⁹⁾ Entre 1990 e 2013, a doença isquêmica do coração foi a principal responsável por anos de vida perdidos no mundo.⁽¹⁹⁾



Fonte: Adaptada de Relatos e dados agrupados do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue do Centro Nacional para Estatísticas em Saúde. ⁽⁹⁾

Figura 5. Percentual discriminado de mortes atribuíveis às DCVs (EUA: 2015).

No Brasil, a mortalidade por DCVs, ajustada por idade, apresentou uma redução de 40,4%, variando de 429,5 óbitos em (1999) para 256 óbitos em (2015)/100.000 habitantes.⁽²⁰⁾ Apesar da diminuição em números absolutos, no período entre 2010 e 2015, este grupo de enfermidades representou 28% da mortalidade total em nosso país, ressaltando-se que 38% destes óbitos ocorreram na faixa etária produtiva (18 a 65 anos), o que equivaleu a um custo médio do PIB de 0,7%, tendo sido 9,5% o valor destinado para saúde àquela época.⁽²¹⁾

Em relação à DAC e ao IAM, segundo o DATASUS de 2014, este é a primeira causa de mortes no país, sendo responsável por cerca de 100.000 óbitos por ano.⁽²²⁾

2.2 Estratégias de reperfusão

A supremacia da ICP primária em relação ao uso dos trombolíticos já está bem consolidada, uma vez que uma metanálise de 23 estudos randomizados envolvendo 7.739 pacientes com IAMCST comparou a ICP primária com o uso de trombolíticos (Streptoquinase foi usada em 8 estudos e agentes fibrino-específicos foram usados em 15 estudos). O desfecho composto por mortalidade, reinfarto não

fatal e AVC foi significativamente menor no grupo de ICP primária (8% vs 14%; $p < 0,0001$). Vale a pena ressaltar que o uso de stents, já incorporado na prática clínica, ocorreu em apenas 12 estudos, e que os inibidores da glicoproteína IIb/IIIa em 8 estudos.⁽²³⁾

Em outro estudo do qual participaram 229 hospitais e que incluiu 29.190 pacientes com IAMCST, 2.441 (8,4%) e 26.749 (91,2%) pacientes foram submetidos à fibrinólise e ICP primária, respectivamente e, a mortalidade hospitalar foi maior no grupo que recebeu o fibrinolítico (4,6 vs 3,3%; $P = 0,001$), reiterando a superioridade da ICP primária bem como a maior utilização desta estratégia de reperfusão. Destaca-se que no grupo de pacientes tratados com fibrinolíticos e tempo porta-agulha adequado (38%), 74,4% foram submetidos à angiografia coronária, 58,8% tratados com ICP e 7,2% encaminhados à cirurgia de revascularização do miocárdio,⁽²⁴⁾ sugerindo que uma fibrinólise inicialmente bem sucedida, baseada nos critérios clínicos e eletrocardiográficos de reperfusão, pode ocultar uma lesão remanescente grave na artéria relacionada ao infarto ou uma doença coronária multiarterial.

A recomendação atual do acesso radial em detrimento do femoral na vigência do IAMCST, desde que utilizado por hemodinamicistas experientes,⁽²⁵⁾ embasada por um grande estudo randomizado foi, indubitavelmente, um fator que aumentou a segurança da ICP primária. Neste, foram randomizados 8.404 pacientes com SCA (quase metade dos pacientes se apresentou com IAMCST), tendo sido 4.197 via radial e 4.202, femoral. Ressalta-se que a mortalidade geral e a taxa de sangramento relacionada ou não aos sítios de punção foram significativamente menores no grupo radial em relação ao grupo femoral (1,6% vs 2,2%; $p = 0,045$) e (1,6% vs 2,3%; $p = 0,0128$), respectivamente.⁽²⁶⁾

Outra mudança importante foi a adoção rotineira dos stents farmacológicos em relação aos stents metálicos⁽²⁵⁾. Pelo menos quatro estudos serviram de alicerce para esta conduta.⁽²⁷⁻³⁰⁾

O primeiro deles, conduzido pelo COMFORTABLE AMI Trial Investigators, randomizou 575 pacientes no grupo de stents de Biolimus e 585 pacientes no grupo de stents metálicos e demonstrou redução do desfecho composto por morte, qualquer tipo de reinfarto e de revascularização a favor do grupo randomizado para

os stents de Biolimus com polímero biodegradável vs stent metálico (8,4% vs 12,2%; $p=0,04$). Todavia, não houve diferença estatisticamente significativa nas mortalidades geral e cardiovascular.⁽²⁷⁾

Em relação aos resultados de 1 ano do EXAMINATION, estudo randomizado de 1.504 pacientes e envolvendo os stents eluídos em Everolimus vs stents metálicos, destacaram-se as taxas significativamente menores no grupo Everolimus em relação ao grupo de stents metálicos quanto à revascularização das lesões culpadas (0,5% vs 2% ; $p= 0,0111$), de revascularização das artérias relacionadas ao infarto (1,2% vs 3,4%; $p= 0,0053$) e na taxa de trombose dos stents (0,4% vs 1,6%; $p= 0,0204$) após 30 e (2,1% vs 5,0%; $p=0,0032$), (3,7% vs 6,8%; $p= 0,0077$) e (0,5% vs 1,9%; $p= 0,0183$) após 360 dias, respectivamente. Da mesma forma que no estudo supracitado, também não houve diferença na mortalidade geral e cardiovascular.⁽²⁸⁾

Já na continuação do estudo EXAMINATION, desta vez com cinco anos de seguimento, a mortalidade geral no grupo de stents eluídos em Everolimus foi significativamente menor em relação ao grupo de stents metálicos (9% vs 12%; $p=0,047$). Destaca-se que no contexto da mortalidade geral, os óbitos cardiovasculares e vasculares foram semelhantes em ambos os grupos. Em contrapartida, quanto ao desfecho composto relacionado aos stents (morte CV, IAM relacionado à artéria culpada e revascularização da lesão culpada), ressalta-se que os resultados também foram favoráveis ao grupo dos stents eluídos em Everolimus vs stents metálicos (12% vs 15%; $p=0,043$).⁽²⁹⁾

O último estudo elencado, Norstent, recrutou 9.013 pacientes com DAC (Angina Estável, Angina Instável, IAMSST e IAMCST; aproximadamente ¼ dos doentes apresentaram esta última condição) e os randomizou nos grupos de stents farmacológicos, Zotarolimus ou Everolimus em 96% dos casos, ($N=4.504$) e stents metálicos ($N=4.509$), tendo sido o desfecho composto por mortalidade geral e IAM não fatal similar em ambos, após 6 anos de seguimento (16,6% e 17,1%, $p=0,66$), respectivamente. Contudo, a necessidade de um novo procedimento na lesão culpada ou não, quer seja ICP ou cirurgia de revascularização do miocárdio, bem como a trombose intra-stent foram significativamente menores no grupo de stents

farmacológicos (16,5% vs 19,8%; $p < 0,001$) e (0,8% vs 1,2%; $p = 0,0498$), respectivamente, no mesmo período de tempo.⁽³⁰⁾

Outro avanço em prol do tratamento percutâneo do IAMCST foi a ascensão da revascularização completa de um procedimento proscrito (classe III) para um conduta aceita e adotada pela maioria (classe IIa), podendo ser realizada na mesma intervenção ou de forma estadiada, mas, sobretudo, antes da alta hospitalar.⁽²⁵⁾ Neste documento, alguns estudos apoiam esta abordagem.⁽³¹⁻³⁴⁾

Os investigadores do PRAMI randomizaram 234 pacientes no grupo de ICP preventiva, ou seja, da artéria relacionada ao IAMCST e de outras que apresentassem lesão obstrutiva acima de 50% ou passíveis de intervenção vs 231 pacientes no grupo de ICP não preventiva, isto é, abordagem única e exclusivamente da artéria relacionada ao evento índice. Após 36 meses de seguimento, o desfecho composto primário (morte cardiovascular, IAM não fatal ou angina refratária) demonstrou benefício significativo a favor da ICP preventiva ($p < 0,001$). O resultado de um dos desfechos secundários, denominado revascularização repetida, também favoreceu o primeiro grupo ($p < 0,001$).⁽³¹⁾

No estudo CvLPRIT, os pacientes com IAMCST foram randomizados nos grupos de revascularização completa ($N = 150$) vs revascularização incompleta ($n = 146$). Os eventos cardíacos adversos maiores (mortalidade geral, IAM recorrente, IC e revascularização repetida) foram significativamente menores no primeiro grupo (10,0% vs 21,2%; $p = 0,009$), após 12 meses de seguimento.⁽³²⁾

O DANAMI-3—PRIMULTI também distribuiu os pacientes com IAMCST em dois grupos randomizados: 313 submetidos à ICP somente da artéria relacionada ao IAM vs 314 submetidos à revascularização completa. É digno de nota que os doentes alocados no último grupo tiveram a intervenção percutânea das artérias não relacionadas ao IAM baseada na reserva de fluxo fracionada (RFF). O desfecho composto primário (mortalidade geral, reinfarto não fatal e revascularização guiada por isquemia) foi significativamente menor no último grupo (22% vs 13%; $p = 0,004$), após seguimento médio de 36 meses.⁽³³⁾

Os pesquisadores do Compare Acute Trial realizaram estudo semelhante ao anterior, uma vez que também utilizaram a RFF como recurso. Neste, os pacientes foram randomizados num modelo 1:2, de forma que 295 foram alocados no grupo de

revascularização completa + RFF vs 590 no grupo de revascularização única e exclusiva da artéria relacionada ao infarto + RFF, merecendo destaque o fato de que os hemodinamicistas participantes do segundo grupo estavam cegos acerca dos resultados da RFF. Os eventos cardio e cerebrovasculares adversos maiores (mortalidade geral; IAM não fatal espontâneo ou periprocedimento; revascularização percutânea ou cirúrgica; e evento cerebrovascular) foram significativamente menores no grupo de revascularização completa em relação ao grupo de revascularização somente da artéria culpada (7,8% vs 20,5%; $p < 0,001$) após 1 ano de seguimento.⁽³⁴⁾

Além disso, alguns aspectos deste estudo devem ser mencionados: o tempo médio para procedimento índice em minutos foi maior (65 ± 31 minutos vs 59 ± 28 minutos; $p = 0,001$) bem como o volume de contraste utilizado (224 ± 104 ml vs 202 ± 75 ml; $p = 0,007$) no grupo de revascularização completa, achados que poderiam aumentar as chances de um IAM de maior extensão e nefropatia por contraste, fatos que não ocorreram. Outrossim, a reinternação por IC, Angina Instável ou dor torácica foi maior no grupo de revascularização única e exclusiva da artéria relacionada ao infarto (8,0% vs 4,4%; $p = 0,04$), achado compatível com a maior necessidade de qualquer tipo de revascularização, eletiva ou de urgência, e indicada ou não, no período compreendido entre o procedimento índice e o seguimento de 12 meses.⁽³⁴⁾

No que se refere à fibrinólise, apesar de comprovadamente inferior à ICP primária sob vários aspectos já mencionados e da extensa gama de contraindicações absolutas ou relativas, sobretudo na vigência de um sangramento e/ou na presença de doenças com potencial de hemorragia, os fibrinolíticos ainda possuem papel importante na prática clínica em cidades desprovidas de laboratórios de hemodinâmica, desde que usados antes de 2 horas⁽³⁵⁾ ou quando o período de tempo estimado entre o primeiro contato médico, transporte do paciente e passagem do fio-guia na artéria relacionada ao infarto seja de até 120 minutos.⁽²⁵⁾

Em uma metanálise envolvendo 6 estudos randomizados e 6.434 pacientes com IAMCST, a fibrinólise pré-hospitalar reduziu significativamente a mortalidade geral hospitalar em 17% quando comparada à fibrinólise hospitalar. Os tempos de fibrinólises pré-hospitalar e hospitalar foram de 104 ± 7 minutos e 162 ± 16 minutos; $p = 0,007$. Desta forma, a possibilidade de administrar o fibrinolítico ainda na ambulância pode representar uma grande vantagem.⁽³⁶⁾

O uso da estratégia fármaco-invasiva, isto é, administração do fibrinolítico seguida de angiografia entre 2 a 24 horas (independentemente dos critérios clínicos e eletrocardiográficos de reperfusão, de modo que o doente pode ser encaminhado para ICP de resgate, ICP de urgência ou angiografia diagnóstica) destaca a importância da associação do fibrinolítico com a estratificação invasiva seguida ou não de ICP (ICP de rotina ou ICP de resgate).⁽²⁵⁾ Duas metanálises são relevantes na avaliação da estratégia fármaco-invasiva.^(37, 38)

Na primeira, envolvendo 7 estudos e 2.961 pacientes, os doentes foram randomizados em ICP precoce pós-fibrinólise bem sucedida vs terapia padrão (no caso de falência da fibrinólise), não tendo havido diferença na mortalidade geral após 30 dias. Porém, houve redução do desfecho combinado morte e reinfarto ($p=0,004$), reinfarto ($p=0,003$) e isquemia recorrente no primeiro grupo ($p=0,001$), benefício mantido após 6 a 12 meses de seguimento, exceto para isquemia recorrente.⁽³⁷⁾

Na seguinte, com 3.195 pacientes e 8 estudos randomizados envolvidos, o desfecho combinado primário em 30 dias (morte, reinfarto e isquemia) foi significativamente menor no grupo de ICP de rotina precoce pós-fibrinólise vs ICP guiada por isquemia pós-fibrinólise (7,3% vs 13,5%; $p=0,0001$), o que ocorreu à custa de menor incidência de reinfarto ($p=0,011$) e isquemia ($p=0,001$). Da mesma forma que no estudo anterior, não houve diferença na taxa de sangramento no período de seguimento.⁽³⁸⁾

2.3 Critérios diagnósticos da Apneia Obstrutiva do Sono

De acordo com a Classificação Internacional dos Distúrbios de Sono (CIDS-3), o critério diagnóstico da AOS envolve a presença dos tópicos (A e B) ou C, descritos conforme o Quadro 1.⁽³⁹⁾

Quadro 1. Critérios de Apneia Obstrutiva do Sono de acordo com a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono

A. Presença de 1 ou mais dos seguintes	Queixas de sonolência, sono não reparador fadiga ou insônia
	Paciente desperta com obstrução respiratória, ofegante ou sufocado
	O parceiro de cama ou outro observador relata ronco habitual, interrupção da respiração, ou ambos durante o sono do paciente
	Diagnóstico de HAS, distúrbio do humor, disfunção cognitiva, DAC, AVC, IC, FA ou DM2
B. Registro de Polissonografia ou polígrafo portátil apresentando	Cinco ou mais episódios obstrutivos (apneias obstrutivas e mistas, hipopneias ou RERAs* por horas de sono durante a Polissonografia ou por horas de monitorização durante a Poligrafia)
C. Registro de Polissonografia ou polígrafo portátil apresentando	Quinze ou mais episódios obstrutivos (apneias hipopneias ou RERAs por horas de sono durante a Polissonografia ou por horas de monitorização durante a Poligrafia)

*RERA: esforço respiratório relacionado ao despertar; do inglês respiratory effort related arousal.

Conforme o relatório da força-tarefa da American Academy of Sleep Medicine (AASM),⁽⁴⁰⁾ o critério de gravidade da AOS é assim dividido:

- ✓ Leve: 5 a 14,9 eventos obstrutivos por hora de sono.
- ✓ Moderada: 15 a 29,9 eventos obstrutivos por hora de sono.
- ✓ Importante (ou grave): 30 ou mais eventos obstrutivos por hora de sono.

2.4 Importância dos Distúrbios Respiratórios do Sono na cardiologia

A AOS é um fator de risco cardiovascular irrefutável, uma vez que algumas das principais DVCs foram incorporadas nos critérios diagnósticos desta afecção. Entre estas, destacam-se a HAS, DM, IC, FA, AVC e DAC.⁽⁴⁰⁾

A AOS é habitualmente diagnosticada entre 30 a 83% dos portadores de HAS.⁽⁴¹⁾ Pedrosa et al. estudaram 125 pacientes com HAS resistente (em uso de três anti-hipertensivos em doses otimizadas, contendo pelo menos um diurético; ou

mais de três drogas) e identificaram a AOS como a principal causa de HAS secundária (64%), levando-se em consideração que foi adotado um IAH ≥ 15 eventos/hora para se diagnosticar AOS.⁽⁴²⁾

Já Gonzaga et al. recrutaram 109 pacientes com HAS resistente e detectaram prevalências de hiperaldosteronismo e AOS de 28 e 77%, respectivamente. Além disso, foi demonstrada correlação positiva entre os níveis de aldosterona e a gravidade da AOS nos pacientes com HAS resistente, sugerindo que esta associação pode corroborar uma AOS mais grave.⁽⁴³⁾

Em relação ao efeito do CPAP (Continuous Positive Airway Pressure-Pressão Contínua Positiva sob as Vias Aéreas), padrão ouro do tratamento da AOS, grande metanálise envolvendo 29 estudos e 1.820 pacientes, randomizando-os em CPAP vs controle, revelou modesta, apesar de significativa, redução nos níveis pressóricos sistólico, de $2,6 \pm 0,6$ mmHg e diastólico, de $2,0 \pm 0,4$ mmHg ($p < 0,001$) no grupo com CPAP. No que concerne, a MAPA (medida ambulatorial da pressão arterial), os descensos foram de $2,2 \pm 0,7$ mmHg na sistólica e de $1,9 \pm 0,6$ mmHg na diastólica, durante as medidas diurnas e, de $3,8 \pm 0,8$ mmHg na sistólica e $1,8 \pm 0,6$ mmHg na diastólica, durante o período noturno, tendo sugerido um maior efeito redutor neste período.⁽⁴⁴⁾

Hipóxia intermitente crônica, hiperativação do sistema nervoso simpático, aumento da resistência vascular periférica e disfunção endotelial estão entre alguns dos mecanismos fisiopatológicos associados com HAS.⁽⁴⁵⁾ Além disso, Drager et al. estudaram 60 pacientes, divididos em 4 grupos (controles, AOS grave, HAS e HAS + AOS grave) e identificaram que a hipertrofia do ventrículo esquerdo bem como a velocidade da onda de pulso, forma de mensurar a rigidez da parede arterial, foram mais prevalentes no último grupo, demonstrando que a associação do binômio AOS-HAS pode ser deletéria.⁽⁴⁶⁾

Genta-Pereira et al. estudaram 153 pacientes, quase todos hipertensos, submetidos à MAPA e Polissonografia domiciliar e detectaram ausência de descenso noturno na pressões arteriais sistólica e diastólica de 73,5% e 69,5% nos portadores de AOS moderada, respectivamente.⁽⁴⁷⁾ Em metanálise envolvendo 17.312 hipertensos, a ausência do descenso noturno da pressão arterial sistólica, ajustada ou não, para a pressão arterial sistólica de 24h, apresentou razões de

chances de 2,15 e 1,84, ($p < 0,05$), respectivamente, de mortalidade cardiovascular.⁽⁴⁸⁾

Quanto ao DM, em recente metanálise envolvendo 65.100 pacientes, o diagnóstico de AOS revelou risco ajustado de apresentar DM de 35% em relação àqueles sem AOS.⁽⁴⁹⁾ Por outro lado, o uso do CPAP foi avaliado em metanálise de 581 pacientes, tendo sido o desfecho primário o controle da hemoglobina glicada (293 pacientes com CPAP terapêutico vs 288 pacientes com sham-CPAP ou cuidado habitual). O resultado foi semelhante entre os grupos, o que também ocorreu em relação ao desfecho secundário de controle da glicemia de jejum, desta vez envolvendo 543 pacientes, (274 pacientes com CPAP vs 269 pacientes com sham-CPAP ou cuidado habitual), após 12 a 24 semanas de seguimento.⁽⁵⁰⁾

Em relação à IC com Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo (FEVE) reduzida ($< 40\%$), um estudo de 700 pacientes demonstrou uma prevalência de AOS (IAH > 5 eventos/hora) de 36%, merecendo destaque que estes pacientes apresentaram diâmetro do átrio esquerdo significativamente maior em relação ao grupo sem AOS ($51,0 \pm 8,0$ mm vs $47,4 \pm 8,4$ mm; $p < 0,05$).⁽³⁾ Já noutro estudo com IC, desta vez com FEVE preservada, envolvendo 244 pacientes, a prevalência de AOS (IAH ≥ 5 eventos/hora) foi de 39,8%, destacando-se também o maior diâmetro do átrio esquerdo no grupo AOS ($46,1 \pm 1,5$ mm vs $43 \pm 1,7$ mm; $p < 0,05$) bem como o menor tempo de desaceleração da velocidade do fluxo valvar mitral precoce aferido pelo doppler (199 ± 15 ms vs 236 ± 23 ms; $p < 0,05$) no grupo de AOS em relação àquele sem distúrbios respiratórios do sono (DRS). Outrossim, apresentaram piores classe funcional ($p < 0,05$) e desempenho no teste da caminhada de 6 minutos ($p < 0,05$) em relação ao grupo sem DRS.⁽⁵¹⁾

Kahyat et al. avaliaram 1.117 pacientes hospitalizados com IC aguda e FEVE $< 45\%$, dos quais 1.096 sobreviveram e foram acompanhados por 3 anos. Destes, 47% receberam o diagnóstico de AOS na internação desde que estivessem aptos à realização da PSG (estáveis hemodinamicamente, com SatO₂ $\geq 87\%$ em ar ambiente e capazes de tolerar um decúbito $< 30\%$), tendo sido adotado um IAH ≥ 15 eventos/hora como valor de corte. Após o tempo de seguimento supracitado, os pacientes apneicos não tratados e tratados apresentaram razões de chances de

morte ajustada de [1,8 (1,3-2,7), $p=0,001$] e [0,58 (0,29,1,1), $p=0,12$], respectivamente, em relação aos pacientes sem DRS (IAH < 15 eventos/hora).⁽⁵²⁾

No que tange ao tratamento do binômio AOS (IAH > 5 eventos/hora com sintomas ou IAH \geq 15 eventos/hora) + IC com FEVE < 40% ambulatorial e de múltiplas etiologias, Servantes et al. adotaram outra estratégia em 65 pacientes, randomizando-os em 4 grupos (controles: 18; exercício: 17; CPAP: 15; CPAP + exercício: 15), tendo demonstrado que exercício e CPAP, isoladamente, ou em combinação, reduziram significativamente o IAH ($p<0,05$) após três meses de tratamento. Acerca das variáveis do teste ergoespirométrico (frequência cardíaca; tempo de duração do teste; pico de consumo de O_2 em ml/Kg/min- $\dot{V}O_2$; e declive da ventilação pulmonar em relação ao consumo de CO_2 -VE/ $\dot{V}CO_2$), somente os grupos de exercício, isoladamente, ou em associação ao CPAP apresentaram benefício estatisticamente significativo ($p<0,05$), no mesmo tempo de seguimento, em relação aos grupos controle e de CPAP, isoladamente.⁽⁵³⁾

No mesmo estudo, a classe funcional melhorou em todos os grupos em relação aos controles ($p<0,05$). Entretanto, a qualidade de vida aferida pelo MLHFQ (*Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire*) e SF-36 (*36-item Medical Outcomes Study Short Form Survey–total score*) melhorou significativamente apenas nos grupos que adotaram o exercício físico supervisionado isoladamente ou associado ao CPAP em relação aos controles ($p<0,01$).⁽⁵³⁾

A respeito da interação AOS e FA, importante revisão sistemática relatou que a prevalência de AOS em pacientes com FA varia de 21 a 74%.⁽⁵⁴⁾ Gami et al. avaliaram 3.452 pacientes encaminhados à Polissografia (PSG) sem história de FA prévia ou atual e seguidos por 4,7 anos, tendo constatado prevalência de AOS de 74% e incidência de FA de 14%. Destaca-se ainda que as razões de chances de FA para os portadores de AOS (IAH \geq 5 eventos/hora) foi de 2,18, no modelo univariado ($p=0,002$) e, de 3,29 ($p=0,009$), no modelo multivariado, para cada decréscimo de 1% na Sat O_2 noturna.⁽⁴⁾

Interessantemente, Kanagala et al. avaliaram 79 pacientes controles e 39 com AOS, ambos com FA e submetidos à cardioversão elétrica, tendo observado que aqueles com AOS e em uso de CPAP tiveram recorrência de 42% vs 82% comparados com aqueles com AOS e sem o uso do dispositivo, após tempo de

seguimento de 12 meses ($p=0,013$).⁽⁵⁵⁾ Em estudo semelhante, Mazza et al. identificaram a recidiva de FA pós-cardioversão elétrica de 51% em 158 pacientes após 12 meses de seguimento, tendo observado IAH ≥ 15 eventos/hora (razão de chances de 3,04; $p=0,003$) e PCR $> 0,30$ mg/dl (razão de chances de 2,33; $p=0,01$) como principais fatores preditores de recorrência na análise multivariada.⁽⁵⁶⁾

Os resultados também foram desfavoráveis quando o isolamento elétrico das veias pulmonares foi realizado na presença AOS não tratada, uma vez que Naruse et al. avaliaram o procedimento em 153 pacientes e detectaram recorrência de 35% e 16% nos pacientes sem e com uso de CPAP, respectivamente ($p=0,006$), após tempo de seguimento médio de 18 meses.⁽⁵⁷⁾ Em outro estudo, envolvendo 424 pacientes submetidos à desconexão elétrica das veias pulmonares, Sauer et al. identificaram a presença de AOS como o principal fator preditor de reconexão aguda das mesmas (risco relativo de 2,15; $p=0,01$), inclusive à frente do diâmetro do átrio esquerdo $> 4,5$ cm (risco relativo de 1,69; $p=0,01$) e FA persistente (risco relativo de 1,34; $p<0,01$), após análise multivariada.⁽⁵⁸⁾

Quando se trata de AVC, a prevalência de AOS varia de 43 a 91%.⁽⁴¹⁾ Catalan-Serra et al. recrutaram pacientes consecutivos ≥ 65 anos e os dividiram em IAH < 15 eventos/hora (grupo controle) e IAH ≥ 15 eventos/hora (grupo AOS). Em seguida, AOS foi reclassificada em AOS não tratada (CPAP não prescrito ou uso < 4 h/noite), AOS leve a moderada (IAH entre 15 e 29 eventos/hora), AOS grave (IAH ≥ 30 eventos/hora) e AOS tratada (IAH ≥ 15 eventos/hora e uso de CPAP > 4 horas/noite), destacando-se a razão de chances ajustada de 3,42 para o grupo de AOS grave não tratada nos 859 pacientes com AVC, em 72 meses de seguimento. Em contrapartida, não houve associação de AOS grave não tratada com o grupo de 794 pacientes com DAC, em 71 meses de seguimento.⁽⁵⁹⁾

Em estudo de Losurdo et al. os autores avaliaram 158 pacientes, escala média de NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*) de 9 pontos com o primeiro episódio de AVC, em < 48 h do ictus, confirmado por Tomografia Computadorizada e Ressonância Nuclear Magnética de Crânio e sem história prévia de disfagia. Da amostra, 72 pacientes (51,4%) receberam o diagnóstico de AOS (IAH > 10 eventos/hora foi o critério adotado) e 81 pacientes (57,9%), de disfagia, avaliada pela escala de GUSS (*Gugging Swallowing Screen*), respectivamente,

dentro de 48 horas da admissão. É digno de nota que disfagia foi encontrada em 54 pacientes apneicos (75%) vs 27 pacientes sem apneia (39,7%), $p < 0,001$; enquanto isto AOS foi diagnosticada em 54 pacientes disfágicos (66,6%) e em 18 pacientes sem disfagia (30,5%), $p < 0,001$.⁽⁶⁰⁾

Num dos estudos de maior destaque na literatura, Yaggi et al. arrolaram 1.022 pacientes, dos quais 697 (68%) tinham AOS (média de IAH de 35 eventos/hora) e 325 (32%) controles, de modo que, após 3 anos de seguimento, a razão de chances de AOS ajustada para o desfecho composto de AVC ou mortalidade geral, foi de 1,97 (intervalo de confiança de 95%: 1,12-3,48; $p = 0,01$). Acrescenta-se ainda, que houve uma razão de chances de 3,3 (intervalo de confiança de 95%: 1,74-6,26) para aqueles com AOS mais grave (IAH > 36 eventos/hora) ($p = 0,005$) pelo teste do Qui-quadrado para tendência linear.⁽⁶¹⁾

No que concerne à relação entre AOS com a DAC, a prevalência de DAC na AOS varia entre 30 e 58%.⁽⁴¹⁾ No entanto, há de considerar o espectro da DAC (Doença arterial coronariana assintomática ou aterosclerose coronariana subclínica, DAC estável e SCA).

Sorajja et al. estudaram 202 pacientes submetidos à PSG (IAH > 5 eventos/hora foi o critério diagnóstico de AOS adotado) e, após 3 anos, à Tomografia Computadorizada para avaliação do escore de cálcio. A PSG detectou 154 apneicos (76,2%) e 48 não-apneicos (23,8%), sendo que a presença de cálcio nas artérias coronárias ocorreu em 67% dos apnéicos vs 31% dos não apnéicos, $p < 0,001$. Fato interessante é que os pacientes foram distribuídos em quartis de acordo com IAH (0-5, 6-14, 15-32 e ≥ 33) e apenas o último sugrupo apresentou razão de chances, estatisticamente significativa para a calcificação das coronárias [3,6 (1,4-9), $p = 0,01$, após ajuste para idade e sexo; e 3,3 (1,2-9,4), $p = 0,03$, após ajuste adicional para DM, HAS, dislipidemia e tabagismo atual].⁽⁶⁾

Quanto à DAC estável, Geovani et al., avaliaram 140 pacientes, divididos em 2 grupos: 70 com angina refratária e 70 com angina estável. Na análise de regressão múltipla, AOS (IAH ≥ 10 eventos/hora) e Depressão avaliada pelo BDI (*Beck Depression Inventory*) apresentaram razões de chances estatisticamente significativas de 7,9 ($p = 0,017$) e 15,7 ($p < 0,001$), respectivamente, para a ocorrência de angina refratária.⁽⁶²⁾

No que se refere à SCA, Cassar et al. realizaram estudo retrospectivo, envolvendo 371 pacientes submetidos à PSG entre 1992 e 2004 e que tinham AOS moderada a severa, dos quais 175 estavam em tratamento com CPAP e 196 sem tratamento. Em seguida, todos foram encaminhados à ICP e acompanhados por 5 anos, tendo sido à morte cardíaca significativamente maior ($p=0,027$) no grupo de AOS não tratada comparado com o grupo de AOS com CPAP, após 1 mês (2% vs 1%), 1 ano (5% vs 1%) e 5 anos (10% vs 3%).⁽⁶³⁾

Recente metanálise, contendo 11 publicações, 3.008 pacientes e cujos valores de corte para AOS variaram de $IAH \geq 5$ a ≥ 30 eventos/hora avaliou o efeito desta sobre os resultados da ICP. Após análise, os 5 estudos que adotaram $IAH \geq 15$ eventos/hora como critério diagnóstico de AOS apresentaram 59% de chances de os indivíduos apresentarem um evento cardíaco adverso maior.⁽⁶⁴⁾

Em síntese, após extensa abordagem da magnitude da associação da AOS com a morbimortalidade cardiovascular, depreende-se que o uso do CPAP não deva se restringir à uma modalidade terapêutica exclusiva dos pacientes com queixas relacionadas ao sono. Ulasli et al. demonstraram que não há uma correlação fidedigna entre a sonolência diurna excessiva, avaliada pela Escala de Sonolência de Epworth (ESE), e a gravidade da apneia.⁽⁶⁵⁾ Observa-se, então, que a sonolência diurna excessiva não é a única consequência deletéria da AOS, visto que não ocorre em muitos pacientes apneicos e não se podem negligenciar as comorbidades cardiovasculares peculiares destes doentes.

Neste sentido grandes estudos avaliaram a morbimortalidade cardiovascular da AOS tratada ou não com CPAP. Drager et al. no Primeiro documento oficial da Sociedade Brasileira de Cardiologia acerca do Impacto dos Distúrbios do Sono sobre as DCVs,⁽⁶⁶⁾ destaca 4 estudos cuja AOS sem tratamento aumentou a mortalidade cardiovascular em diversos segmentos da população e que são comentados a seguir:

Marin et al. estudaram 264 homens hígidos, 377 roncadores sem AOS, 403 com AOS leve a moderada não tratada, 235 com AOS grave e 372 com AOS em uso de CPAP e os seguiram por 10 anos. No final deste período, os portadores de AOS grave sem tratamento apresentaram razões de chances ajustadas de 2,87 [intervalo de confiança de 95%(1,17-7,51), $p= 0,025$]] e 3,17 [intervalo de 95%(1,12-7,52), $p=$

0,001)] de morte cardiovascular (IAM ou AVC) e de evento cardiovasculares não fatais (AVC, IAM e SCA que requeresse ICP ou cirurgia de revascularização do miocárdio), respectivamente.⁽⁸⁾

Em outro estudo, Campos-Rodrigues avaliou 1.116 mulheres e as seguiu por 6 anos, das quais 278 fizeram parte do grupo controle (IAH < 10 eventos/hora), 155 com IAH entre 15 e 29 eventos/hora com CPAP, 421 com IAH \geq 30 eventos/hora com CPAP, 167 com IAH entre 10 e 29 eventos/hora sem tratamento e 95 com IAH \geq 30 eventos/hora sem tratamento. De forma similar, somente as mulheres com AOS grave e sem tratamento apresentaram razão de chances estatisticamente significativa 3,5 [intervalo de confiança de 95%(1,23-9,98), $p=0,019$] para morte cardiovascular (IAM, AVC, IC e arritmia).⁽⁶⁷⁾

Young et al. estudaram 1.522 pacientes, dos quais 1.157 com IAH < 5 eventos/hora, com 220 com AOS leve, 82 com AOS moderada e 63 com AOS grave, com tempo de seguimento médio de 18 anos. Na conclusão, as razões de chances de mortalidade por todas as causas e morte cardiovascular no grupo de AOS grave, ajustadas para idade, sexo e IMC e após a exclusão de 126 indivíduos em uso CPAP \geq 4 noites/semana foram 3,8 [intervalo de confiança de 95%(1,6-9,0), $p=0,004$] e 5,2 [intervalo de confiança de 95%(1,4-19,2), $p=0,03$], respectivamente.⁽⁶⁸⁾

Martínez-García et al. estudaram 939 pacientes idosos, dos quais 155 tinham IAH < 15 eventos/hora (controles), 108 com IAH entre 15 e 29 eventos/hora e sem CPAP, 173 com AOS grave e sem CPAP e 503 com AOS e com CPAP, em tempo de seguimento médio de 69 meses. Após este período, AOS grave e sem tratamento apresentou razão de chances ajustada para mortalidade cardiovascular (AVC, IAM e IC) de 2,25 [intervalo de confiança de 95% (1,41-3,61), $p=0,001$], ressaltando-se que os idosos aderentes (698 pacientes) ao CPAP apresentaram razão de chances ajustada para morte cardiovascular de 0,48 [intervalo de confiança de 95% (0,3-0,7), $p=0,003$].⁽⁶⁹⁾

Em contrapartida, Drager et al. no mesmo documento supracitado, ressalta 3 estudos que falharam em demonstrar o benefício do CPAP na redução da mortalidade cardiovascular.⁽⁶⁶⁾

Barbé et al. estudaram 723 pacientes entre 18 e 70 anos (357 no grupo CPAP vs 366 no grupo controle), com IAH ≥ 20 eventos/hora e sem queixas de sonolência diurna (ESE < 10 pontos) e falhou em demonstrar redução da incidência de hipertensão (PA > 140 x 90 mmHg) e eventos cardiovasculares (IAM não fatal, AVC não fatal, AIT, hospitalização por Angina Instável ou Arritmia, IC e Morte Cardiovascular) no grupo de tratamento com CPAP após 4 anos de seguimento. Ressalta-se, entretanto, que os pacientes com SatO2 mais baixa e aderência do CPAP < 4 horas/noite apresentaram maiores taxas de HAS e eventos cardiovasculares.⁽⁷⁰⁾

Peker et al. avaliaram 244 pacientes com AOS moderada, coronarianos submetidos à ICP ou cirurgia de revascularização do miocárdio nos últimos 6 meses e ESE < 10, randomizados em 2 grupos de 122 pacientes com CPAP e 122 sem CPAP, com tempo de seguimento médio de 57 meses. Ao final, o desfecho primário combinado de IAM, revascularização repetida, AVC e morte cardiovascular foi semelhante entre os grupos, destacando-se que, na análise multivariada, uso de CPAP ≥ 4 horas/noite obteve razão de chances de 0,29 [intervalo de confiança de 95% (0,10-0,86) e $p = 0,026$] e apresentou efeito protetor.⁽⁷¹⁾

O estudo SAVE, multicêntrico, prospectivo, recrutou pacientes, entre 45 e 75 anos, portadores de DAC ou doença cerebrovascular, com AOS moderada a grave, após 1 semana de uso de sham-CPAP, tendo-os randomizado em grupo CPAP ($n=1.346$) e grupo de cuidado habitual ($n=1.341$). Após um seguimento de 3,7 anos, os desfechos combinados primários (morte cardiovascular, IAM, AVC ou internação por IC, Angina Instável ou Ataque Isquêmico Transitório) nos pacientes com CPAP e em cuidado habitual foram semelhantes [229 pacientes (17%) vs 207 pacientes (15,4%); razão de chances de 1,1 com intervalo de confiança de 95% (0,91-1,32); $p=0,34$], respectivamente.⁽⁷²⁾

3.1 População

Pacientes com IAMCST sem qualquer manifestação prévia de DCV e/ou IC foram recrutados consecutivamente de maio de 2012 a março de 2013. IAMCST foi definido como desconforto torácico persistente ou outros sintomas sugestivos de isquemia e elevação do segmento ST em pelo menos duas derivações contíguas.⁽²⁵⁾ Aqueles com classificação de Killip III ou IV,⁽⁷³⁾ recebendo drogas vasoativas, grávidas ou com diagnóstico prévio de AOS não foram incluídos. Pacientes foram inicialmente admitidos na sala de emergência de cuidados primários ou diretamente no centro de ICP de um hospital terciário. Todos os pacientes admitidos em salas de emergência de cuidados primários foram transferidos ao centro de ICP (Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo) como parte de um programa municipal de cuidados para o IAMCST. Aqueles que receberam fibrinolíticos foram encaminhados à angiografia coronariana precoce independentemente do resultado da reperfusão 2 a 24 h após a fibrinólise (i.e., angiografia eletiva ou ICP-resgate) de acordo com os critérios clínicos e eletrocardiográficos (redução do segmento ST > 50% em 60–90 min; arritmia de reperfusão típica; e desaparecimento da dor torácica),⁽²⁵⁾ os quais serviram apenas para definir a necessidade de ICP-resgate, enquanto o fluxo TIMI II ou III pós-fibrinólise e/ou pós-ICP foi o critério de escolha para avaliar a reperfusão em ambas as estratégias (fármaco-invasiva ou ICP-primária). Angiografias coronárias foram realizadas por acesso femoral ou radial, e somente stents metálicos foram usados quando necessário. O escore de SYNTAX foi calculado em todos os pacientes antes de qualquer ICP por um cardiologista intervencionista cego dos resultados da polissonografia (PSG).^(74, 75) Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.2 Avaliação Clínica

Pacientes foram submetidos à avaliação clínica durante as primeiras 72 h da admissão, incluindo a classificação de Killip, fatores de risco de DCV e variação circadiana da frequência de início do IAMCST baseada em intervalos de 8h. IAMCST

de início entre 22:00 e 05:59 foi classificado como período noturno; entre 06:00 e 13:59 como período matutino; e entre 14:00 e 21:59 como período vespertino. Os tempos desde o início da dor e a fibrinólise (T1) e a ICP-primária (T2) foram também obtidos. Medidas antropométricas, tais como peso, altura, circunferências cervical e abdominal e índice de massa corpórea (IMC) foram calculados. A Escala de Sonolência de Epworth (ESE) foi aplicada para avaliar a sonolência diurna excessiva. Eventos intra-hospitalares incluíram Angina pós-IAM, reinfarto, AVC/Ataque isquêmico transitório (AIT), arritmias atriais (FA ou Flutter atrial), cirurgia de revascularização do miocárdio e mortalidade intra-hospitalar. O tempo de internação hospitalar e as taxas de readmissões em 30 dias também foram analisados. Além disso, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) derivada do método de Simpson foi também obtida através de um ecocardiograma transtorácico bidimensional com doppler colorido à beira do leito.

3.3 Polissonografia completa noturna

PSG (Figura 6) foi realizada nas primeiras 72 h após a admissão na Unidade Coronariana e teve início às 22:00 e término às 06:00. Dados foram coletados usando um Sistema ambulatorial computadorizado de 12 canais (digital Embla system Inc., CO, USA), que incluiu os canais eletrencefalográficos padronizados, eletrooculografia, eletromiografia submentoniana e eletrocardiografia (derivação D2 modificada). Fluxo aéreo foi medido através de um transdutor nasal de pressão (Pro-Tech Services Inc., Everett, Washington) e um sensor térmico oronasal; e movimentos torácicos e abdominais por uma pletismografia de indutância não calibrada. Saturação arterial de Oxigênio (SatO2) foi medida por um oxímetro de pulso (Ohmeda, England); ronco por um microfone; e movimentos corporais por um sensor de posições. O Índice de Apneia e Hipopneia (IAH) foi avaliado de acordo com os parâmetros estabelecidos pela Academia Americana de Medicina do Sono de 2007.⁽⁷⁶⁾

Nós avaliamos as seguintes variáveis: tempo total de sono, eficiência do sono, latência para o início do sono, latência para o início do sono REM (rapid eye movements), tempo de vigília após o início do sono, índice de despertares, percentagem dos estágios do sono, IAH e variáveis da SatO2. AOS grave foi

definida como aquela com IAH ≥ 30 eventos/h e controles foram considerados aqueles com IAH entre 0 a 29,9 eventos/h.



Figura 6. Polissonografia à beira do leito na Unidade Coronariana.

3.4 Análise estatística

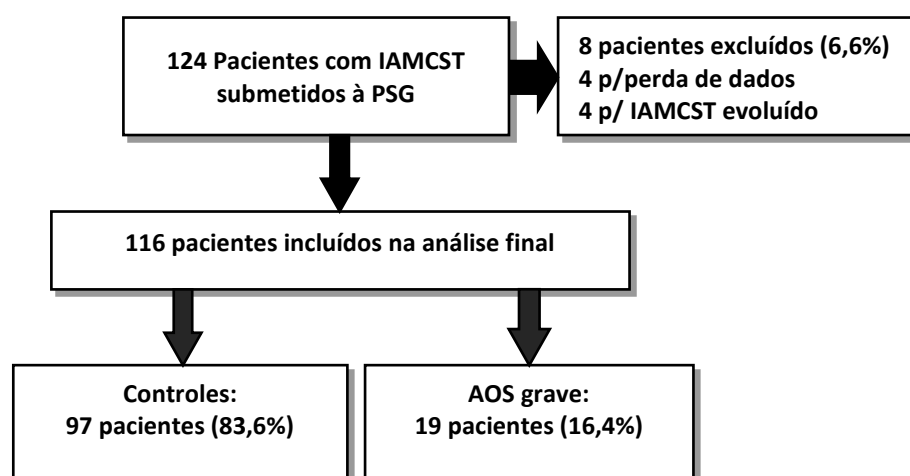
Análise estatística foi realizada usando o SPSS 21.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Dados contínuos foram apresentados como média \pm desvio padrão (DP) e o Teste t Student foi aplicado para as variáveis paramétricas contínuas. Mediana com intervalo interquartil e Teste da Mediana foram usados para as variáveis contínuas não paramétricas. Shapiro Wilk and Lilliefors foram usados para avaliar a distribuição normal das variáveis.

Variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e percentagens e foram analisadas em tabulações cruzadas com o Teste do Qui-Quadrado e o Teste G. Modelos lineares generalizados foram aplicados para

identificar se AOS grave foi capaz de predizer um escore de SYNTAX mais elevado, controlando para os confundidores (sexo, idade, diabetes, dislipidemia, hipertensão, tabagismo, AOS grave e IMC). Significância estatística foi adotada como nível de 5% ($p < 0,05$).

4.1 Resultados gerais

Um total de 124 pacientes com IAMCST foi elegível. A amostra final foi composta por 116 pacientes, com média de idade de $55,6 \pm 10,0$ anos e 87 homens (75%). Quatro pacientes foram excluídos devido perda de dados e quatro devido IAMCST evoluído (Figura 7). AOS grave ocorreu em 19 pacientes (16,4%) com média de idade de 6 anos a mais que os controles ($60,7 \pm 11,1$ anos vs $54,6 \pm 9,5$ anos, respectivamente; $p=0,015$). Pacientes com AOS grave foram caracterizados por maiores circunferências cervical ($40,6 \pm 4,4$ cm vs $37,9 \pm 3,9$ cm; $p=0,007$) e abdominal ($105,4 \pm 10,7$ cm vs $94,5 \pm 12,1$ cm; $p=0,001$); e maior IMC ($30,8 \pm 4,9$ Kg/m² vs $26,5 \pm 4,1$ Kg/m²; $p<0,001$) quando comparados com o grupo controle. Por outro lado, AOS grave apresentou menos tabagistas quando comparado com o outro grupo. (31,6% vs 61,9%, $p=0,015$). Não houve diferenças nas outras variáveis clínicas, História Familiar de DCV e ESE (Tabela 1).



Notas: IAMCST: Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST. PSG: Polissonografia.

Figura 7. Fluxograma descrevendo a seleção da amostra.

Tabela 1. Características clínicas nos grupos de AOS grave e controles

Parâmetros	Controles (n=97)	AOS grave (n=19)	Total (N=116)	P
Idade (anos)	54,6 ± 9.5	60,7 ± 11.1	55,6 ± 10,0	0,015*
Sexo masculino, n (%)	72 (74,2)	15 (78,9)	87 (75,0)	0,779
Circunferência cervical (cm)	37,9 ± 3,9	40,6 ± 4.4	38,4 ± 4,1	0,007*
Circunferência abdominal (cm)	94,5 ± 12.1	105,4 ± 10.7	96,3 ± 12,5	0,001*
IMC, Kg/m ²	26,5 ± 4.1	30,8 ± 4.9	27,2 ± 4.5	<0,001*
História Familiar de DCV, n (%)	42 (43,3)	9 (47,4)	51 (44,0)	0,744
Diabetes, n (%)	28 (28,9)	9 (47,4)	37 (31,9)	0,114
Hipertensão, n (%)	61 (62,9)	11 (57,9)	72 (62,1)	0,682
Dislipidemia, n (%)	75 (77,3)	16 (84,2)	91 (78,4)	0,713
Tabagistas, n (%)	60 (61,9)	6 (31,6)	66 (56,9)	0,015*
ESE,	8,8 ± 5,1	10,4 ± 5,5	9,0 ± 5.2	0,226

Notas: Dados são apresentados em média ± desvio padrão a menos que indicado de outra maneira e em valores absolutos e percentagens. IMC: Índice de massa corpórea; DCV: Doença cardiovascular; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; Teste do Qui-quadrado. Teste G. Teste t de Student.

Os parâmetros polissonográficos são mostrados na Tabela 2. Conforme esperado, o IAH foi maior nos pacientes com AOS grave comparado com o grupo controle ($62,0 \pm 22,6$ eventos/h vs $6,3 \pm 6,2$ eventos/h; $p < 0,001$). Em pacientes com AOS grave, o índice de despertares e a percentagem de estágio de sono 1 também foram maiores ($38,2 \pm 15,1$ eventos/h vs $19,4 \pm 10,4$ eventos/h; $p < 0,001$), ($26,0 \pm 14,8\%$ vs $17,1 \pm 11,1\%$, $p = 0,003$), respectivamente; e latência do sono e estágio de sono 3 foram menores ($14,7 \pm 16,6$ minutos vs $27,0 \pm 33,8$ minutos; $p = 0,020$), ($14,0 \pm 9,5\%$ vs $21,3 \pm 11,5\%$; $p = 0,011$), respectivamente, quando comparados com os controles.

Tabela 2. Parâmetros polissonográficos em pacientes com AOS grave e controles

Parâmetros	Controles (n=97)	AOS grave (n=19)	Total (N=116)	P
Tempo Total de Sono, min	255,4 ± 74,6	229,6 ± 64,4	251,1 ± 73,2	0,162
Eficiência do Sono, %	62,8 ± 17,2	60,1 ± 17,7	62,3 ± 17,2	0,534
Latência do Sono, min	27,0 ± 33,8	14,7 ± 16,6	24,9 ± 31,9	0,020*
Latência do REM, min	110,9 ± 88,6	104,4 ± 81,5	109,9 ± 87,2	0,768
Vigília, min	155,6 ± 81,8	158,0 ± 78,0	156,0 ± 80,8	0,909
Índice de despertares, eventos/h	19,4 ± 10,4	38,2 ± 15,1	22,5 ± 13,2	<0,001*
Estágio 1, %	17,1 ± 11,1	26,0 ± 14,8	18,5 ± 12,2	0,003*
Estágio 2, %	50,5 ± 11,3	48,3 ± 16,0	50,1 ± 12,1	0,478
Estágio 3, %	21,3 ± 11,5	14,0 ± 9,5	20,1 ± 11,5	0,011*
Sono REM, %	11,2 ± 7,9	11,8 ± 8,4	11,3 ± 8,0	0,786
IAH, eventos/h	6,3 ± 6,2	62,0 ± 22,6	15,4 ± 23,2	<0,001*
Saturação mínima %	86,5 ± 5,9	83,8 ± 6,4	86,1 ± 6,1	0,070
Saturation média %	93,1 ± 2,2	92,8 ± 3,2	93,1 ± 2,4	0,645
% Tempo com SaO ₂ < 90%	8,6 ± 21,4	15,9 ± 24,8	9,8 ± 22,1	0,189

Notas: Dados são apresentados em média ± desvio padrão. IAH: Índice de Apneia e Hipopneia. REM: Rapid Eye Movement. Teste t de Student.

4.2 Apresentação clínica e angiográfica do IAMCST em pacientes com AOS grave e controles

Não houve diferenças quanto à classificação de Killip, variação circadiana do início do IAMCST, e a distribuição da artéria relacionada ao infarto foi similar entre os grupos de AOS grave e controle ($p=0,230$). Interessantemente, o escore de SYNTAX foi maior no grupo com AOS grave comparado com o grupo controle ($20,2 \pm 11,2$ vs $14,6 \pm 10,6$, respectivamente; $p=0,037$). Estes resultados são mostrados na Tabela 3. Após ajustar para os fatores confundidores, AOS grave ($p=0,032$) e hipertensão ($p=0,010$) permaneceram como preditores independentes de DAC mais complexa baseada no escore de SYNTAX (Tabela 4). Além disso, a FEVE foi significativamente menor no grupo de AOS grave em relação aos controles ($45,3 \pm 7,7\%$ vs $50,6 \pm 9,5\%$; total: $49,7 \pm 9,4\%$; $p=0,023$).

Tabela 3. Apresentação clínica e angiográfica do IAMCST em pacientes com AOS grave e controles

Parâmetros	Controles (n=97)	AOS grave (n=19)	Total (n=116)	p
Killip				
I, n (%)	86 (88,7)	14 (73,7)	100 (86,2)	0,118
II, n (%)	11 (11,3)	5 (26,3)	16 (13,8)	
Variação circadiana do início do IAMCST, n(%)				
22:00-5:59	19 (19,6)	5 (26,3)	24 (20,7)	0,174
6:00-13:59	53 (54,6)	6 (31,6)	59 (50,9)	
14:00-21:59	25 (25,8)	8 (42,1)	33 (28,4)	
Artéria relacionada ao IAMCST, n (%)				
a.coronária direita	35 (36,1)	8 (42,1)	43 (37,1)	0,230
a.circunflexa	13 (13,4)	0 (0)	13 (11,2)	
a.descente anterior	47 (48,5)	11 (57,9)	58 (50,0)	
Escore de SYNTAX, pontos	14,6±10,6	20,2±11,2	15,5±10,9	0,037*

Notas: Dados são apresentados em valores absolutos e percentagens e média ± DP. Teste Qui-quadrado. Teste t de Student. DP: desvio padrão.

Tabela 4. Modelo de regressão predizendo fatores de risco associados ao escore de SYNTAX

		N	SYNTAX dependente Média (IC 95%)	B	IC de Wald 95%		p
					Inf.	Sup.	
Gênero	Mulher	29	14,1 (11,7- 20,5)	-1,8	-6,1	2,4	0,359
	Homem	87	16,0 (15,2- 21,3)	0a			
Tabagismo	Não	50	16,9 (13,3 -20,6)	-0,9	-4,5	3,5	0,801
	Sim	66	17,4 (13,6 -21,2)	0a			
AOS grave	Não	97	14,6 (11,3 – 17,2)	-5,8	-11,6	-0,5	0,032*
	Sim	19	20,2 (15,1- 25,4)	0a			
Hipertensão	Não	44	12,1 (9,5 – 17,8)	-5,7	-9,5	-1,6	0,010*
	Sim	72	17,6 (15,2 – 20,3)	0a			
Diabetes	Não	79	17,6 (13,5 – 21,2)	0,2	-4,0	4,2	0,993
	Sim	37	14,9 (11,1 – 18,7)	0a			
Dislipidemia	Não	25	17,7 (13,2 – 22,8)	2,9	-1,6	7,8	0,253
	Sim	91	15,9 (12,4 – 18,5)	0a			
Idade				0,1	-0,1	0,4	0,142
IMC				-0,2	-0,6	0,3	0,457
Equação de regressão							
(Intercepto)			18,4	- 2,1	40,3	0,079	

Notas: IC: Intervalo de Confiança; AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; IMC: índice de massa corpórea.

4.3 Estratégias de reperfusão do IAMCST em pacientes com AOS grave e controles

Noventa e seis (82,8%) pacientes foram submetidos à estratégia fármaco-invasiva e 20 (17,2%) pacientes à ICP primária. O grupo de AOS grave teve menores taxas de reperfusão pós-fibrinólise quando comparado com o grupo controle (20,0% vs 65,4%, respectivamente; $p=0,001$). Não houve diferenças no T1 (tempo desde o início da dor até a fibrinólise) na estratégia fármaco-invasiva entre os grupos ($p=0,145$).

A despeito do grupo de AOS grave ter apresentado um T2 maior (tempo desde o início da dor até a ICP primária) quando comparado com os controles, não houve diferenças nas taxas de reperfusão pós-ICP primária (Tabela 5).

Tabela 5. Estratégias de reperfusão do IAMCST em pacientes com AOS grave e controles

	Controles (n=97)	AOS grave (n=19)	Total (N=116)	p
Estratégia fármaco- invasiva				
Número de pacientes	81 (83,5)	15 (78,9)	96 (82,8)	
Taxa de reperfusão	53 (65,4)	3 (20,0)	56 (58,3)	0,001*
T1, minutos, mediana (intervalo interquartilico)	175 (135-285)	255 (172,5-315,0)	180 (138,8-285,0)	0,145
PCI- primária				
Número de pacientes,	16 (16,5)	4 (21,1)	20 (17,2)	0,631
Taxa de reperfusão,	16 (100,0)	4 (100,0)	20 (100,0)	-----
T2, minutos, mediana (intervalo interquartilico)	180 (120-236,3)	860 (360-1695)	205 (129,8-405,0)	0,01*

Notas: Dados são apresentados como n (%) ou em mediana com intervalo interquartilico. Teste do Qui-quadrado. Teste da Mediana; T1: tempo desde o início da dor até a fibrinólise; T2: tempo desde o início da dor até a ICP-primária.

4.4 Eventos intra-hospitalares e readmissões em pacientes com AOS grave e controles

A ocorrência de arritmias atriais pós-IAM foi estatisticamente associada com AOS grave (21,1 % vs 4,1%; $p=0,021$) (Tabela 6). Ademais, AOS grave foi também associada ao risco 3 vezes maior de apresentar, pelo menos, um evento adverso (RR: 3,4; 95% IC:1,6-7,7; $p=0,0014$). Não houve diferenças nas readmissões em 30 dias bem como no tempo de internação hospitalar entre AOS grave e controles [5,0 dias (5,0-7,0) vs 7,0 dias (5,5-9,0); total: 6,0 dias (5,0-7,0); $p=0,086$].

Tabela 6. Eventos intra-hospitalares e readmissões em pacientes com AOS grave e controles

Evento Adverso	Controles (n=97)	AOS grave (n=19)	Total (N=116)	p (2sided)
Angina pós-IAM, n(%)	6 (6,2)	2 (10,5)	8 (6,9)	0,518
Reinfarto, n(%)	2 (2,1)	1 (5,3)	3 (2,6)	0,421
Cirurgia de Revascularização do miocárdio, n (%)	5 (5,2)	2 (10,5)	7 (6,0)	0,368
FA/Flutter atrial, n(%)	4 (4,1)	4 (21,1)	8 (6,9)	0,021*
AVC/Ataque isquêmico transitório, n(%)	2 (2,1)	0	2 (1,7)	-----
Mortalidade intra-hospitalar, n (%)	1 (1,0)	1 (5,3)	2 (1,7)	0,267
Readmissões em 30 dias, n (%)	7 (7,2)	2 (10,5)	9 (7,8)	0,618
Pelo menos um evento adverso, n (%)	20 (20,6)	9 (47,4)	29 (25,0)	0,014*

Notas: Dados são apresentados como média \pm desvio padrão a menos que indicado de outra maneira. Readmissões em 30 dias ocorreram devido à Síndrome Coronariana Aguda, Insuficiência Cardíaca e Acidente Vascular Cerebral. Teste do Qui-quadrado. Teste G.

Diante do melhor do nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo a avaliar o impacto da AOS grave na estratégia de tratamento fármaco-invasiva de pacientes com IAMCST. Os principais achados deste estudo foram as menores taxas de reperfusão pós-fibrinólise e o escore de SYNTAX mais elevado, denotando uma DAC mais complexa. Além disso, a ocorrência de eventos adversos também foi maior neste grupo.

Os mecanismos envolvidos no pior resultado pós-fibrinólise em pacientes com IAMCST com AOS grave permanecem desconhecidos e podem ser multifatoriais. AOS promove disfunção endotelial,⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾ estresse oxidativo^(79, 80) e inflamação,^(78, 79) resultando numa progressão acelerada da aterosclerose.⁽⁸¹⁾ Ademais, AOS induz ativação e agregação plaquetária;⁽⁸²⁾ e hipercoagulabilidade.⁽⁸³⁾ Alfa-2-antiplasmina e inibidor-1 do ativador do plasminogênio têm um papel crucial na redução da produção e ativação da plasmina e, portanto, na fibrinólise. Concentrações significativamente mais elevadas destes fatores tem sido relatadas em pacientes com AOS grave, sugerindo que a AOS poderia promover efeitos pró-trombóticos.⁽⁸⁴⁾ Todas estas vias podem ter prejudicado a atividade fibrinolítica em pacientes com IAMCST no grupo de AOS grave. De fato, a taxa de patência (fluxo TIMI II ou III) previamente relatada após a infusão de tenecteplase foi de 85% nos primeiros 90 minutos,⁽⁸⁵⁾ enquanto obtivemos taxas de reperfusão de 20,0% em nosso grupo de AOS grave.

Interessantemente, não houve diferença nas taxas de reperfusão aguda em pacientes submetidos à ICP-primária, sugerindo que a intervenção mecânica pode ter superado o estado pró-trombótico associado com a AOS grave na fase precoce do IAMCST. Nós obtivemos 100% de sucesso em todos os pacientes submetidos à ICP primária, independentemente da gravidade da AOS. Este achado foi similar na literatura. Nakashima et al. não encontraram quaisquer diferenças nos resultados da ICP em pacientes com AOS e sem AOS, relatando um fluxo TIMI 3 final de 98 e 97%, respectivamente.⁽⁸⁶⁾

Alguns outros estudos também têm relatado que pacientes com IAMCST com AOS grave apresentaram escore de SYNTAX mais elevado neste grupo. Jia et al. demonstraram uma correlação positiva entre o escore de SYNTAX e AOS moderada à grave quando comparado com com pacientes com IAH < 15 eventos/h ($10,1 \pm 10$

vs $3,0 \pm 6,4$, respectivamente; $p < 0.001$).⁽⁸⁷⁾ Em contrapartida, Hein et al. falharam em encontrar diferenças no escore de SYNTAX entre os grupos de AOS grave e não grave ($19,2 \pm 8,8$ vs $19 \pm 7,2$, respectivamente; $p=0,871$).⁽⁸⁸⁾ Estes resultados conflitantes podem ser parcialmente explicados pela população do estudo e pelos critérios de classificação de AOS.

Um escore de SYNTAX mais elevado pode ter refletido de fato que a AOS é uma doença inflamatória sistêmica e que pode impactar no sistema cardiovascular através de diferentes vias. Arritmias atriais, por exemplo, ocorreram mais frequentemente pós-IAMCST no grupo de AOS grave comparado com o grupo controle ($21,1\%$ vs $4,1\%$; $p=0,021$). Um possível mecanismo é o maior tônus simpático observado nos pacientes com AOS grave.⁽⁸⁹⁾ De fato, AOS é considerada um fator de risco para FA. Numa metanálise, o risco de FA foi maior entre os pacientes com AOS comparado com o grupo controle (razão de chances: 2.12; $p<0,001$).⁽⁹⁰⁾ Pacientes com AOS não tratados têm sido associados a maiores taxas de recorrência da FA pós-cardioversão elétrica^(55, 56) ou ablação.⁽⁹¹⁾

Outrossim, AOS grave foi associada com risco 3 vezes maior de, pelo menos, um evento adverso, incluindo Angina pós-IAM; reinfarto; cirurgia de revascularização do miocárdio; FA ou Flutter Atrial; AVC ou Ataque Isquêmico Transitório; e readmissões em 30 dias, mesmo quando controlados os fatores confundidores. Em nosso estudo, a FEVE foi mais baixa no grupo de AOS grave quando comparado com o grupo controle, o que pode ter sido consequência direta das taxas de reperfusão mais baixas pós-fibrinólise ou devido ao maior tempo dispendido para a reperfusão, especificamente, naqueles submetidos à ICP-primária. Piores desfechos a longo prazo pós-IAMCST em AOS grave são bem documentados na literatura.⁽¹⁰⁾

Uma potencial limitação deste estudo foi tempo dispendido para ofertar o tratamento do IAMCST, o qual pôde levar a uma subestimativa das taxas de reperfusão, especialmente na estratégia fármaco-invasiva; Além disso, não há evidências consistentes de que PSG, realizada a beira do leito, durante um evento cardíaco agudo reproduza com confiabilidade os parâmetros do sono, de modo que não é possível assegurar que o IAH, neste contexto, não seja um parâmetro flutuante.

6.1 Análise crítica do impacto da Apneia Obstrutiva do Sono no tratamento do Infarto Agudo do Miocárdio com elevação do segmento ST

Após o término desta dissertação e leitura de vários textos acerca do assunto, constatou-se que a AOS não se limita a uma doença marcada por queixas de ronco e sonolência diurna excessiva. Em vez disso, trata-se de uma doença inflamatória sistêmica com morbimortalidade cardiovascular bem documentada por inúmeras publicações.

O IAMCST é uma das consequências mais deletérias da AOS. A disfunção endotelial, hiperatividade simpática, estresse oxidativo, hiperativação e hiperagregabilidade plaquetárias bem como maiores níveis séricos de Alfa-2 antiplasmina e PAI-1 (Inibidor 1 do ativador do plaminogênio) encontrados nos pacientes apneicos, criando um estado pró-trombótico, certamente corroboram a ocorrência deste evento. Por outro lado, os mecanismos fisiopatológicos supracitados possivelmente reduzem o efeito dos fibrinolíticos, destacando-se que estas alterações provavelmente sejam diretamente proporcionais à gravidade da AOS.

Além disso, é possível que o grau de AOS tenha sido superestimado por alguns fatores, a saber: 1- A congestão pulmonar decorrente da disfunção miocárdica, não raramente associada ao IAMCST, pode desviar o excesso de líquido no sentido rostral, ingurgitando os tecidos circunjacentes às vias aéreas superiores, determinando ou agravando um efeito obstrutivo; 2- Os pacientes internados em UCO frequentemente apresentam balanço hídrico positivo, possivelmente pela hidratação profilática da nefropatia pós-contaste a que estão sujeitos após a cinecoronariografia, contribuindo adicionalmente para o mecanismo supracitado; 3- Os doentes submetidos à PSG ambulatorial, sobretudo quando acrescida pela monitoração cardíaca habitual da UCO, faz com que os mesmos durmam preferencialmente em decúbito dorsal horizontal, favorecendo a ocorrência dos eventos apneicos em detrimento daqueles que a realizam em caráter domiciliar.

Desta forma, emergem duas questões: 1- Qual seria o momento mais adequado para submeter os sobreviventes do IAMCST à PSG, identificando se o

diagnóstico e o grau de AOS são reais ou transitórios? 2- Os doentes com IAMCST, portadores de AOS grave devem receber tratamento diferenciado durante a fase aguda do evento? Novos estudos são necessários para esclarecer estas questões e avaliar qual a abordagem terapêutica mais adequada para esse subgrupo de pacientes.

As conclusões desse estudo foram:

- A taxa de reperfusão após fibrinólise foi menor nos pacientes portadores de AOS grave e IAMCST submetidos à estratégia fármaco-invasiva.
- O escore de SYNTAX foi maior nos pacientes portadores de AOS grave e IAMCST. Após ajuste para as potenciais variáveis confundidoras, hipertensão e AOS grave foram fatores preditores independentes do maior escore de SYNTAX.
- As arritmias atriais foram mais frequentes em pacientes portadores de AOS grave e IAMCST.
- AOS grave foi associada à maior ocorrência de eventos adversos.

1. Donovan LM, Kapur VK. Prevalence and characteristics of central compared to obstructive sleep apnea: analyses from the sleep heart health study cohort. *Sleep*. 2016;39(7):1353-9.
2. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.
3. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Topfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(3):251-7.
4. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(5):565-71.
5. Lipford MC, Flemming KD, Calvin AD, Mandrekar J, Brown RD Jr, Somers VK, et al. Associations between cardioembolic stroke and obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2015;38(11):1699-705.
6. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest*. 2008;133(4):927-33.
7. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):610-6.
8. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
9. Benjamin EJ, Virani SS, Callaway CW, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, et al. Heart disease and stroke statistics-2018 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(12):e67-e492.
10. Lee CH, Khoo SM, Chan MY, Wong HB, Low AF, Phua QH, et al. Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(6):616-21.
11. Pinto DS, Frederick PD, Chakrabarti AK, Kirtane AJ, Ullman E, Dejam A, et al. Benefit of transferring ST-segment-elevation myocardial infarction patients for percutaneous coronary intervention compared with administration of onsite fibrinolytic declines as delays increase. *Circulation*. 2011;124(23):2512-21.
12. Pinto DS, Kirtane AJ, Nallamothu BK, Murphy SA, Cohen DJ, Laham RJ, et al. Hospital delays in reperfusion for ST-elevation myocardial infarction: implications when selecting a reperfusion strategy. *Circulation*. 2006;114(19):2019-25.

13. Rashid MK, Guron N, Bernick J, Wells GA, Blondeau M, Chong AY, et al. Safety and efficacy of a pharmacoinvasive strategy in st-segment elevation myocardial infarction: a patient population study comparing a pharmacoinvasive strategy with a primary percutaneous coronary intervention strategy within a regional system. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016;9(19):2014-20.
14. Qu H, Guo M, Zhang Y, Shi DZ. Obstructive sleep apnea increases the risk of cardiac events after percutaneous coronary intervention: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Sleep Breath.* 2018;22(1):33-40.
15. Bloom DE, Cafiero ET, Jané-Llopis E, Abrahams-Gessel S, Bloom LR, Fathima S, et al. The global economic burden of non-communicable diseases [Internet]. Geneva: World Economic Forum; 2011 [cited 2019 Jan 12]. 48 p. Available from: http://www3.weforum.org/docs/WEF_Harvard_HE_GlobalEconomicBurdenNonCommunicableDiseases_2011.pdf
16. Xu J, Murphy SL, Kochanek KD, Arias E. Mortality in the United States, 2015. *NCHS Data Brief.* 2016(267):1-8.
17. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362(23):2155-65.
18. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2015 Mar 23 [cited 2019 Jan 13];4(3):e001445. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4392430/pdf/jah3-4-e001445.pdf>
19. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;385(9963):117-71.
20. Brant LC, Nascimento BR, Passos VM, Duncan BB, Bensenor IJ, Malta DC, et al. Variations and particularities in cardiovascular disease mortality in Brazil and Brazilian states in 1990 and 2015: estimates from the Global Burden of Disease. *Rev Bras Epidemiol.* 2017;20(Suppl 1):116-28.
21. Siqueira AS, Siqueira-Filho AG, Land MG. Analysis of the economic impact of cardiovascular diseases in the last five years in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1):39-46.
22. Ministério da Saúde (BR), Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa, Departamento de Informática do SUS. DATASUS [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; c2019 [cited 2019 Jan 12]. Infarto agudo do miocárdio é primeira causa de mortes no País, revela dados do DATASUS; 2014 Nov 10 [cited 9 Jan 12; [about 1 screen]. Available from: <http://datasus.saude.gov.br/noticias/atualizacoes/559-infarto-agudo-do-miocardio-e-primeira-causa-de-mortes-no-pais-revela-dados-do-datasus>

-
23. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet*. 2003;361(9351):13-20.
 24. Hira RS, Bhatt DL, Fonarow GC, Heidenreich PA, Ju C, Virani SS, et al. Temporal trends in care and outcomes of patients receiving fibrinolytic therapy compared to primary percutaneous coronary intervention: insights from the get with the guidelines coronary artery disease (GWTG-CAD) registry. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2016 Oct 6 [cited 2019 Jan 13];5(10):[18 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5121508/pdf/JAH3-5-e004113.pdf>
 25. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
 26. Valgimigli M, Gagnor A, Calabro P, Frigoli E, Leonardi S, Zaro T, et al. Radial versus femoral access in patients with acute coronary syndromes undergoing invasive management: a randomised multicentre trial. *Lancet*. 2015;385(9986):2465-76.
 27. Raber L, Kelbaek H, Ostojic M, Baumbach A, Heg D, Tuller D, et al. Effect of biolimus-eluting stents with biodegradable polymer vs bare-metal stents on cardiovascular events among patients with acute myocardial infarction: the COMFORTABLE AMI randomized trial. *Jama*. 2012;308(8):777-87.
 28. Sabate M, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Hernandez-Antolin R, Mainar V, et al. Everolimus-eluting stent versus bare-metal stent in ST-segment elevation myocardial infarction (EXAMINATION): 1 year results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;380(9852):1482-90.
 29. Sabate M, Brugaletta S, Cequier A, Iniguez A, Serra A, Jimenez-Quevedo P, et al. Clinical outcomes in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with everolimus-eluting stents versus bare-metal stents (EXAMINATION): 5-year results of a randomised trial. *Lancet*. 2016;387(10016):357-66.
 30. Bonaa KH, Mannsverk J, Wiseth R, Aaberge L, Myreng Y, Nygard O, et al. Drug-Eluting or Bare-Metal Stents for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1242-52.
 31. Wald DS, Morris JK, Wald NJ, Chase AJ, Edwards RJ, Hughes LO, et al. Randomized trial of preventive angioplasty in myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1115-23.
 32. Gershlick AH, Khan JN, Kelly DJ, Greenwood JP, Sasikaran T, Curzen N, et al. Randomized trial of complete versus lesion-only revascularization in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for STEMI and multivessel disease: the CvLPRIT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(10):963-72.

-
33. Engstrom T, Kelbaek H, Helqvist S, Hofsten DE, Klovgaard L, Holmvang L, et al. Complete revascularisation versus treatment of the culprit lesion only in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and multivessel disease (DANAMI-3-PRIMULTI): an open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9994):665-71.
 34. Smits PC, Abdel-Wahab M, Neumann FJ, Boxma-de Klerk BM, Lunde K, Schotborgh CE, et al. Fractional Flow Reserve-Guided Multivessel Angioplasty in Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017;376(13):1234-44.
 35. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, Simoons ML. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet*. 1996;348(9030):771-5.
 36. Morrison LJ, Verbeek PR, McDonald AC, Sawadsky BV, Cook DJ. Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Jama*. 2000;283(20):2686-92.
 37. Borgia F, Goodman SG, Halvorsen S, Cantor WJ, Piscione F, Le May MR, et al. Early routine percutaneous coronary intervention after fibrinolysis vs. standard therapy in ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2010;31(17):2156-69.
 38. D'Souza SP, Mamas MA, Fraser DG, Fath-Ordoubadi F. Routine early coronary angioplasty versus ischaemia-guided angioplasty after thrombolysis in acute ST-elevation myocardial infarction: a meta-analysis. *Eur Heart J*. 2011;32(8):972-82.
 39. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.
 40. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
 41. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol*. 2014;63(1):3-8.
 42. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
 43. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SM, et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(4):363-8.
 44. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145(4):762-71.
 45. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.

46. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131(5):1379-86.
47. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, Giorgi DMA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, et al. Nondipping blood pressure patterns predict obstructive sleep apnea in patients undergoing ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2018;72(4):979-85.
48. Salles GF, Reboldi G, Fagard RH, Cardoso CR, Pierdomenico SD, Verdecchia P, et al. Prognostic effect of the nocturnal blood pressure fall in hypertensive patients: the ambulatory blood pressure collaboration in patients with hypertension (ABC-H) Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016;67(4):693-700.
49. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017;152(5):1070-86.
50. Labarca G, Reyes T, Jorquera J, Dreyse J, Drake L. CPAP in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Clin Respir J*. 2018;12(8):2361-8.
51. Bitter T, Faber L, Hering D, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(6):602-8.
52. Khayat R, Jarjoura D, Porter K, Sow A, Wannemacher J, Dohar R, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J*. 2015;36(23):1463-9.
53. Servantes DM, Javaheri S, Kravchychyn ACP, Storti LJ, Almeida DR, de Mello MT, et al. Effects of exercise training and CPAP in patients with heart failure and OSA: a preliminary study. *Chest*. 2018;154(4):808-17.
54. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Levy P, et al. Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol*. 2018;3(6):532-40.
55. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589-94.
56. Mazza A, Bendini MG, Cristofori M, Nardi S, Leggio M, De Cristofaro R, et al. Baseline apnoea/hypopnoea index and high-sensitivity C-reactive protein for the risk of recurrence of atrial fibrillation after successful electrical cardioversion: a predictive model based upon the multiple effects of significant variables. *Europace*. 2009;11(7):902-9.
57. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013;10(3):331-7.

-
58. Sauer WH, McKernan ML, Lin D, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Marchlinski FE. Clinical predictors and outcomes associated with acute return of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2006;3(9):1024-8.
 59. Catalan-Serra P, Campos-Rodriguez F, Reyes-Nunez N, Selma-Ferrer MJ, Navarro-Soriano C, Ballester-Canelles M, et al. Increased incidence of stroke, but not coronary heart disease, in elderly patients with sleep apnea. *Stroke*. 2018;Strokeaha118023353.
 60. Losurdo A, Brunetti V, Broccolini A, Caliandro P, Frisullo G, Morosetti R, et al. Dysphagia and obstructive sleep apnea in acute, first-ever, ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(3):539-46.
 61. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-41.
 62. Geovanini GR, Gowdak LHW, Pereira AC, Danzi-Soares NJ, Dourado LOC, Poppi NT, et al. OSA and depression are common and independently associated with refractory angina in patients with coronary artery disease. *Chest*. 2014;146(1):73-80.
 63. Cassar A, Morgenthaler TI, Lennon RJ, Rihal CS, Lerman A. Treatment of obstructive sleep apnea is associated with decreased cardiac death after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(14):1310-4.
 64. Zhao Y, Yu BY, Liu Y, Liu Y. Meta-Analysis of the effect of obstructive sleep apnea on cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2017;120(6):1026-30.
 65. Ulasli SS, Gunay E, Koyuncu T, Akar O, Halici B, Ulu S, et al. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *Clin Respir J*. 2014;8(3):292-6.
 66. Drager LF, Lorenzi-Filho G, Cintra FD, Pedrosa RP, Bittencourt LRA, Poyares D, et al. 1º Posicionamento brasileiro sobre o impacto dos distúrbios de sono nas doenças cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111(2):290-340.
 67. Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(2):115-22.
 68. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
 69. Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Catalan-Serra P, Soler-Cataluna JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Moron I, et al. Cardiovascular mortality in

- obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):909-16.
70. Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, Martinez-Alonso M, Carmona C, Barcelo A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Jama*. 2012;307(20):2161-8.
71. Peker Y, Glantz H, Eulenburg C, Wegscheider K, Herlitz J, Thunstrom E. Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. The RICCADSA Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(5):613-20.
72. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-31.
73. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol*. 1967;20(4):457-64.
74. Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, Morice MC, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. *EuroIntervention*. 2005;1(2):219-27.
75. Syntaxscore [Internet]. [place unknown]: Syntax Score Working Group; c2016 [cited 2018 Oct 24]. Available from: <http://www.syntaxscore.com/>.
76. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
77. Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):354-60.
78. Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2015 Nov 13 [cited 2019 Jan 13];4(11):[18 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4845236/pdf/JAH3-4-e002454.pdf>
79. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841-58.
80. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7(1):35-51.

-
81. Kwon Y, Duprez DA, Jacobs DR, Nagayoshi M, McClelland RL, Shahar E, et al. Obstructive sleep apnea and progression of coronary artery calcium: the multi-ethnic study of atherosclerosis study. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2014 Sep 26 [cited 2019 Jan 13];3(5):e001241. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4323795/pdf/jah3-3-e001241.pdf>
 82. Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. A preliminary investigation. *Chest*. 1995;108(3):625-30.
 83. von Kanel R, Dimsdale JE. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest*. 2003;124(5):1956-67.
 84. Zakrzewski M, Zakrzewska E, Kicinski P, Przybylska-Kuc S, Dybala A, Myslinski W, et al. Evaluation of fibrinolytic inhibitors: alpha-2-antiplasmin and plasminogen activator inhibitor 1 in patients with obstructive sleep apnoea. *PLoS One* [Internet]. 2016 [cited 2019 Jan 13];11(11):e0166725. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5115791/pdf/pone.0166725.pdf>
 85. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140.
 86. Nakashima H, Katayama T, Takagi C, Amenomori K, Ishizaki M, Honda Y, et al. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2006;27(19):2317-22.
 87. Jia S, Zhou YJ, Yu Y, Wu SJ, Sun Y, Wang ZJ, et al. Obstructive sleep apnea is associated with severity and long-term prognosis of acute coronary syndrome. *J Geriatr Cardiol*. 2018;15(2):146-52.
 88. Hein T, Loo G, Ng WY, Tai BC, Kajiya T, Tan A, et al. Relationship between apnoea-hypopnoea index and angiographic coronary disease phenotypes in patients presenting with acute myocardial infarction. *Acute Card Care*. 2013;15(2):26-33.
 89. Gilardini L, Lombardi C, Redaelli G, Mattaliano P, Fanari P, Cornacchia M, et al. Effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea and high urinary metanephrines. *J Hypertens*. 2018;36(1):199-204.
 90. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, Patel N, Goulbourne C, Kumar S, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Sleep Disord Ther* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 13];7(1):[10 p.]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5898401/pdf/nihms954595.pdf>

91. Deng F, Raza A, Guo J. Treating obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure reduces risk of recurrent atrial fibrillation after catheter ablation: a meta-analysis. *Sleep Med.* 2018;46:5-11.

ANEXO 1**Escala de Sonolência de Epworth (ESE)**

Nome: _____

Data: _____ Idade: _____

Qual é a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas sentir-se cansado nas seguintes situações? Considere o modo como de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão

0= nunca cochilaria

1= pequena probabilidade de cochilar

2= moderada probabilidade de cochilar

3= grande probabilidade de cochilar

Chance

1-Sentado e Lendo ☐2-Assistindo TV ☐3-Sentado quieto em um lugar público
(por ex. teatro, reunião ou palestra) ☐4-Sentado e conversando com alguém ☐5-Sentado após o almoço, sem ter
ingerido álcool ☐6-Deitado para descansar à tarde quando
as circunstâncias permitem ☐7-Em um carro parado por alguns
minutos no tráfego intenso ☐8-Como passageiro de um carro, trem
ou ônibus durante 1 hora ininterrupta ☐Fonte: <http://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>

Figura Escala de Sonolência de Epworth (traduzida da versão original)

- ✓ 0-5: Sonolência diurna normal baixa
- ✓ 6-10: Sonolência diurna normal alta
- ✓ 11-12: Sonolência diurna excessiva leve
- ✓ 13-15: Sonolência diurna excessiva moderada
- ✓ 16-24: Sonolência diurna excessiva alta

Bibliografia consultada

Associação Brasileira de Normas Técnicas. NBR 14724: Informação e documentação: trabalhos acadêmicos: apresentação. Rio de Janeiro; 2011.

Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Normas de apresentação tabular. 3a ed. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística; 1993.

International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication [Internet]. Philadelphia (PA): ICMJE Secretariat office, American College of Physicians; [updated 2008 Oct; cited 2019 Jan 13]. Available from: <http://www.icmje.org>

Normas para teses e dissertações [Internet]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Biblioteca Antônio Rubino de Azevedo, Coordenação de Cursos; 2014 [cited 2019 Jan 13]. Available from: <http://www.biblioteca.unifesp.br/normas-para-teses-e-dissertacoes/>.

Patrias K. Citing medicine: the NLM style guide for authors, editors, and publishers [Internet]. 2nd ed. Wendling DL, technical editor. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2007 [updated 2009 Oct 21; cited 2019 Jan 13]. Available from: <http://www.nlm.nih.gov/citingmedicine>